

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(21) Application number: 85302702.7

(51) Int. Cl.⁴: **C 07 K 7/06**
C 07 K 7/20, A 61 K 37/02

(22) Date of filing: 17.04.85

(30) Priority: 21.05.84 US 612072
21.09.84 US 653867
31.01.85 US 696699

(43) Date of publication of application:
27.11.85 Bulletin 85/48

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Applicant: THE SALK INSTITUTE FOR BIOLOGICAL
STUDIES
10010 North Torrey Pines Road
La Jolla California 92038(US)

(72) Inventor: Rivier, Jean Eduard Frederic
9674 Blackgold Road
La Jolla California 92037(US)

(72) Inventor: Vale, Wylie Walker, Jr.
1643 Valdez
La Jolla California 92037(US)

(74) Representative: Allard, Susan Joyce et al,
BOULT, WADE & TENNANT 27 Farnival street
London EC4A 1PQ(GB)

(54) GnRH Antagonists VII.

(57) Peptides which inhibit the secretion of gonadotropins by the pituitary gland and inhibit the release of steroids by the gonads. Administration of an effective amount prevents ovulation of female mammalian eggs and/or the release of steroids by the gonads. The peptides have the structure: X-R₁-(W)D-Phe-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-Arg-Pro-R₁₀, wherein X is hydrogen or an acyl group having 7 or less carbon atoms; R₁ is dehydro-Pro, D-pGlu, D-Phe, 4Cl-D-Phe, D-Trp, Pro, or β-D-NAL; W is Cl, F, NO₂, C⁺ Me/4Cl, Cl, or Br; R₂ is D-3PAL, β-B-NAL or (Y)D-Trp, with Y being H, NO₂, NH₂, OCH₃, F, Cl, Br, CH₃, N⁺For or N⁺Ac; R₃ is Ser, Orn, AAL or aBu; R₄ is Tyr, Arg, (3F)Phe, (2F)Phe, (3I)Tyr, (3CH₃)Phe, (2CH₃)Phe, (3Cl)Phe or (2Cl)Phe; R₅ is a D-isomer of a lipophilic amino acid or is 4-NH₂-D-Phe, D-Lys, D-Orn, D-Har, D-His, 4-gua-D-Phe, D-PAL, or D-Arg; R₆ is Nle, Leu, NML, Phe, Met, Nva, Tyr, Trp, Cys, PAL or 4F-D-Phe; and R₁₀ is Gly-NH₂, D-Ala-NH₂, or NH-Y', with Y' being lower alkyl, cycloalkyl, fluoro lower alkyl or NHCONH-Q, where Q is H or lower alkyl, provided however that when R₂ is D-PAL, R₅ is Arg and that when R₂ is either β-D-NAL or D-Trp, then R₅ is Tyr, PAL, Phe or 4F-D-Phe.

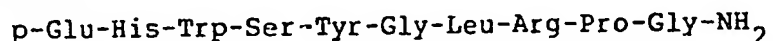
GnRH ANTAGONISTS VII

The present invention relates to peptides which inhibit the release of gonadotropins by the pituitary gland in mammals, including humans, and to methods of preventing ovulation and/or inhibiting the release of steroids. More particularly, the present invention is directed to peptides which inhibit gonadal function and the release of the steroidal hormones, progesterone and testosterone.

10

The pituitary gland is attached by a stalk to the region in the base of the brain known as the hypothalamus. In particular, follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH), sometimes referred to as gonadotropins or gonadotropic hormones, are released by the pituitary gland. These hormones, in combination, regulate the functioning of the gonads to produce testosterone in the testes and progesterone and estrogen in the ovaries, and they also regulate the production and maturation of gametes.

The release of a hormone by the anterior lobe of the pituitary gland usually requires a prior release of another class of hormones produced by the hypothalamus. One of the hypothalamic hormones acts as a factor that triggers the release of the gonadotropic hormones, particularly LH, and this hormone is referred to herein as GnRH although it has also been referred to as LH-RH and as LRF. GnRH has been isolated and characterized as a decapeptide having the following structure:



Peptides are compounds which contain two or more amino acids in which the carboxyl group of one acid is linked to the amino group of the other acid. The formula for GnRH, as represented above, is in accordance with conventional representation of peptides where the amino terminus appears to the left and the carboxyl

terminus to the right. The position of the amino acid residue is identified by numbering the amino acid residues from left to right. In the case of GnRH, the hydroxyl portion of the carboxyl group of glycine has
5 been replaced with an amino group(NH₂). The abbreviations for the individual amino acid residues above are conventional and are based on the trivial name of the amino acid, e.g. p-Glu is pyroglutamic acid, His is histidine, Trp is tryptophan, Ser is serine, Tyr is
10 tyrosine, Gly is glycine, Leu is leucine, Orn is ornithine, Arg is arginine, Pro is proline, Sar is sarcosine, Phe is phenylalanine and Ala is alanine. These amino acids together with valine, isoleucine, threonine, lysine, aspartic acid, asparagine, glutamine,
15 cysteine, methionine, phenylalanine, and proline are generally considered to be the common, naturally occurring or protein-derived amino acids. Except for glycine, amino acids of the peptides of the invention are of the L-configuration unless noted otherwise.

20 There are reasons for desiring to prevent ovulation in female mammals, and the administration of GnRH analogs that are antagonistic to the normal function of GnRH have been used to suppress or delay ovulation. For this reason, analogs of GnRH which are
25 antagonistic to GnRH are being investigated for their potential use as a contraceptive or for regulating conception periods. GnRH antagonists may also be used for the treatment of precocious puberty and endometriosis. Such antagonists have also been found
30 useful to regulate the secretion of gonadotropins in male mammals and can be employed to arrest spermatogenesis, e.g. as male contraceptives, and for treatment of prostatic hypertrophy. It is desired to provide improved peptides which are strongly
35 antagonistic to endogenous GnRH and which prevent secretion of LH and the release of steroids by the gonads of mammals.

The present invention provides peptides which inhibit the release of gonadotropins in mammals, including humans, and it also provides methods for inhibiting the release of steroids by the gonads of male and female mammals. The improved GnRH analogs are strongly antagonistic to GnRH and have an inhibitory effect on the reproduction processes of mammals. These analogs may be used to inhibit the production of gonadotropins and sex hormones under various circumstances including precocious puberty, hormone dependent neoplasia, dysmenorrhea and endometriosis.

Generally, in accordance with the present invention, peptides have been synthesized which strongly inhibit the secretion of gonadotropins by the pituitary gland of mammals, including humans, and/or inhibit the release of steroids by the gonads. These peptides are analogs of GnRH wherein there is a 1-position substitution, preferably dehydro-Pro or β -(1- α -2-naphthyl)-D-alanine (hereinafter β -D-1NAL or β -D-2NAL), a 2-position substitution in the form of a modified D-Phe, a 3-position substitution preferably in the form of substituted D-Trp, D-3PAL or β -D-NAL, an optional substitution of a diamino acid having not more than 5 carbon atoms in the 4-position, an optional substitution in the 5-position in the form of either (a) a halogenated or methylated L-Phe or L-Tyr or (b) Arg, a 6-position substitution and an optional substitution in the 7-position such as Nle, NML, Phe, Nva, Met, Tyr, Trp, Cys, PAL and 4F-D-Phe. Modified D-Phe in the 2-position provides increased antagonistic activity as a result of the specific modifications present in the benzene ring. Single substitutions for hydrogen in the ring are made in the para- or 4-position, and the substitutions are selected from chloro, fluoro, bromo and nitro, with chloro, fluoro and nitro being preferred. Dichloro substitutions are in the 2,4 or 3,4 positions in the ring. The alpha-carbon atom may also

be methylated, e.g. (C^{Me}/4Cl)Phe. Should unsubstituted D-Trp or β-D-NAL be present in the 3-position, R₇ is preferably Tyr, PAL, Phe or 4F-D-Phe; should D-3PAL be present in the 3-position, R₅ is Arg. The 1-position
 5 substituent may be modified so that its alpha amino group contains an acyl group, such as formyl(For), acetyl, acrylyl, vinylacetyl(Vac) or benzoyl(Bz), with acetyl(Ac) and acrylyl(Acr) being preferred. PAL and D-PAL represent the L- and D-isomers of pyridyl-alanine
 10 where the β-carbon of Ala is linked, preferably, to the 3-position on the pyridine ring. When β-D-NAL is present in the 1-position and R₅ is not Arg, a hydrophilic D-amino acid residue, such as 4-NH₂-D-Phe, 4-guanido-D-Phe, D-His, D-Lys, D-Orn, D-Arg,
 15 D-Har(Homoarginine) or D-PAL is preferably present in the 6-position. When dehydro-Pro is present in the 1-position, a D-isomer of a lipophilic amino acid, such as D-Trp, D-Phe, For-D-Trp, NO₂-D-Trp, D-Leu, D-Ile, D-Nle, D-Tyr, D-Val, D-Ala, D-Ser(OtBu), β-D-NAL or
 20 (imBzl)D-His is preferably in the 6-position, but D-PAL may be used. A substitution in the 10-position of D-Ala for Gly is considered optional, along with other substitutions mentioned hereinafter.

Because these peptides are highly potent to
 25 inhibit release of LH, they are often referred to as GnRH antagonists. The peptides inhibit ovulation of female mammals when administered at very low levels at proestrous and are also effective to cause resorption of fertilized eggs if administered shortly after
 30 conception. These peptides are also effective for the contraceptive treatment of male mammals.

More specifically, the peptides of the present invention are represented by the following Formula I:
 35 X-R₁-(W)D-Phe-R₃-R₄-R₅-R₆-R₇-Arg-Pro-R₁₀
 wherein X is hydrogen or an acyl group having 7 or less carbon atoms; R₁ is dehydro-Pro, D-pGlu, D-Phe,

4Cl-D-Phe, D-Trp, Pro, or β -D-NAL; W is Cl, F, NO_2 , $\text{C}^\alpha\text{Me}/4\text{Cl}$, Cl_2 or Br; R_3 is D-3PAL, β -D-NAL or (Y)D-Trp, with Y being H, NO_2 , NH_2 , OCH_3 , F, Cl, Br, CH_3 , $\text{N}^{\text{in}}\text{For}$ or $\text{N}^{\text{in}}\text{Ac}$; R_4 is Ser, Orn, AAL or aBu; R_5 is Tyr, Arg, (3F)Phe, (2F)Phe, (3I)Tyr, (3 CH_3)Phe, (2 CH_3)Phe, (3Cl)Phe or (2Cl)Phe; R_6 is a D-isomer of a lipophilic amino acid or is 4- NH_2 -D-Phe, D-Lys, D-Orn, D-Har, D-His, 4-gua-D-Phe, D-PAL or D-Arg; R_7 is Nle, Leu, NML, Phe, Met, Nva, Tyr, Trp, Cys, PAL or 4F-D-Phe; and R_{10} is Gly- NH_2 D-Ala- NH_2 or $\text{NH-Y}'$, with Y' being lower alkyl, cycloalkyl, fluoro lower alkyl or NHCONH-Q , where Q is H or lower alkyl, provided however that when R_3 is D-3PAL, R_5 is Arg and that when R_3 is either β -D-NAL or D-Trp, then R_7 is Tyr, PAL, Phe or 4F-D-Phe. When R_1 is β -D-NAL and R_5 is not Arg, then R_6 is preferably 4- NH_2 -D-Phe, D-Lys, D-Orn, D-Har, D-His, 4-gua-D-Phe, D-PAL or D-Arg.

By β -D-NAL is meant the D-isomer of alanine which is substituted by naphthyl on the β -carbon atom, i.e., also 3-D-NAL. Preferably β -D-2NAL is employed, the attachment to naphthalene is at the 2-position on the ring structure; however, β -D-1NAL may also be used. PAL represents alanine which is substituted by pyridyl on the β -carbon atom; preferably the linkage is to the 3-position on the pyridine ring. In D-Trp in the 3-position, single substitutions for hydrogen are made in either the 5- or 6-position, which are selected from chloro, fluoro, bromo, methyl, amino, methoxy and nitro, with chloro, fluoro and nitro being preferred. Alternatively, the indole nitrogen may be acylated, e.g. with formyl ($\text{N}^{\text{in}}\text{For-}$ or 1For-) or with acetyl. $\text{N}^{\text{in}}\text{For-D-Trp}$ and $6\text{NO}_2\text{-D-Trp}$ are the preferred substituted residues. When unsubstituted D-Trp is used in the 3-position, a specific residue is introduced in the 7-position, i.e. Phe or 4F-D-Phe or preferably Tyr or PAL. By NML is meant $\text{N}^\alpha\text{CH}_3\text{-L-Leu}$. By AAL is meant

β -amino-Ala and by aBu is meant α , γ -diamino butyric acid, either of which or Orn can be present in the 4-position. When Ser is not present in the 4-position, dehydro Pro is preferably present in the 1-position. By 5 4-gua-D-Phe is meant a residue of D-Phe having guanidine substituted in the para-position.

The peptides of the present invention can be synthesized by classical solution synthesis or by a solid phase technique using a chloromethylated resin, a 10 methylbenzhydrylamine resin (MBHA), a benzhydrylamine (BHA) resin or any other suitable resin known in the art. The solid phase synthesis is conducted in a manner to stepwise add the amino acids in the chain in the manner set forth in detail in the U.S. Patent No. 15 4,211,693. Side-chain protecting groups, as are well known in the art, are preferably added to Ser, Tyr and Arg when present, as well as to certain of the substituents, and may optionally be added to Trp, before these amino acids are coupled to the chain being built 20 upon the resin. Such a method provides the fully protected intermediate peptidoresin.

The intermediates of the invention may be represented:

$$X^1-R_1-(W)D-Phe-R_3(X^2)-R_4(X^3)-R_5(X^4) \text{ or}$$
 25 $X^5-R_6(X^5)-R_7(X^6)-Arg(X^5)-Pro-X^7$ wherein: X^1 is an α -amino protecting group of the type known to be useful in the art in the stepwise synthesis of polypeptides and when X in the desired peptide composition is a particular acyl group, that group may be used as 30 the protecting group. Among the classes of α -amino protecting groups covered by X^1 are (1) acyl-type protecting groups, such as formyl(For), trifluoroacetyl, phthalyl, p-toluenesulfonyl(Tos), benzoyl(Bz), benzenesulfonyl, o-nitrophenylsulfonyl(Nps), 35 tritylsulfonyl, o-nitrophenoxycetyl, acrylyl(Acr), chloroacetyl, acetyl(Ac) and γ -chlorobutyryl; (2) aromatic urethan-type protecting groups, e.g.,

benzyloxycarbonyl (Z) and substituted benzyloxycarbonyl, such as p-chloro-benzyloxycarbonyl (ClZ), p-nitrobenzyloxycarbonyl, p-bromobenzyloxycarbonyl and p-methoxybenzyloxycarbonyl; (3) aliphatic urethan
5 protecting groups, such as tertbutyloxycarbonyl (Boc), diisopropylmethoxycarbonyl, isopropyloxycarbonyl, ethoxycarbonyl and allyloxycarbonyl; (4) cycloalkyl urethan-type protecting groups, such as cyclopentyloxycarbonyl, adamantyloxycarbonyl and
10 cyclohexyloxycarbonyl; (5) thiourethan-type protecting groups, such as phenylthiocarbonyl; (6) alkyl-type protecting groups, such as allyl (Aly), triphenylmethyl (trityl) and benzyl (Bzl); (7) trialkylsilane groups, such as trimethylsilane. The
15 preferred α -amino protecting group is Boc when X is hydrogen.

X^2 is hydrogen or a protecting group for the indole nitrogen of Trp, such as benzyl; however in many syntheses there is no need to protect Trp.

20 X^3 is hydrogen or a protecting group for the alcoholic hydroxyl group of Ser, such as one selected from the group consisting of acetyl, benzoyl, tetrahydropyranyl, tert-butyl, trityl, benzyl and 2,6-dichlorobenzyl, with benzyl being preferred.
25 Alternatively, when a substitution is made for Ser, X^3 may be a protecting group for a side chain amino group, such as Tos, Z or ClZ.

X^4 is hydrogen or a protecting group for the phenolic hydroxyl group of Tyr, if Tyr is present,
30 selected from the group consisting of tetrahydropyranyl, tert-butyl, trityl, benzyl, Z, 4-bromobenzyloxycarbonyl and 2,6-dichlorobenzyl. 2,6-dichlorobenzyl (DCB) is preferred.

X^5 is a protecting group for the side chain
35 guanidino group or the amino group or the imidazole group of Arg, Lys, His or the like, such as nitro, Tos, trityl, benzyloxycarbonyl, adamantyloxycarbonyl, Z and

Boc, a protecting group for Tyr such as X_4 , or a protecting group for Trp as X^2 , or X^5 may be hydrogen, which means there is no protection on the side chain group atoms. Tos is generally preferred.

5 X^6 is hydrogen, a protecting group for Tyr, such as X^4 or a protecting group for Cys preferably selected from the class consisting of p-methoxybenzyl(MeOBzl), p-methylbenzyl, acetamidomethyl, trityl and Bzl. The most preferred protecting group is
10 p-methoxybenzyl.

X^7 may be Gly-O-CH₂-[resin support]; O-CH₂-[resin support]; D-Ala-O-CH₂-[resin support]; Gly-NH-[resin support] or D-Ala-NH-[resin support]; and it may be OH, ester, amide or hydrazide either of Gly or
15 D-Ala or attached directly to Pro.

The criterion for selecting side chain protecting groups for X^2 - X^6 is that the protecting group should be stable to the reagent under the reaction conditions selected for removing the α -amino protecting
20 group at each step of the synthesis. The protecting group should not be split off under coupling conditions, and the protecting group should be removable upon completion of the synthesis of the desired amino acid sequence under reaction conditions that will not alter
25 the peptide chain.

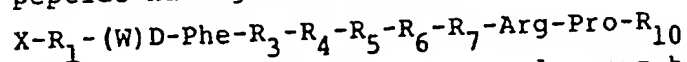
When the X^7 group is Gly-O-CH₂-[resin support], D-Ala-O-CH₂-[resin support] or O-CH₂-[resin support], the ester moiety of one of the many functional groups of the polystyrene resin support
30 is being represented. When the X^7 group is Gly-NH-[resin support] or D-Ala-NH-[resin support], an amide bond connects Gly or D-Ala to BHA resin or to a MBHA resin.

When X is acetyl, for example, in the final
35 formula, it may be possible to employ it as the X^1 protecting group for the α -amino group of D-NAL or whatever amino acid is used in the 1-position by adding

it before the coupling of this last amino acid to the peptide chain. However, a reaction is preferably carried out with the peptide on the resin (after deblocking the α -amino group while the side-chain groups remain protected), e.g. by reacting with acetic acid in the presence of dicyclohexyl carbodiimide (DCC) or preferably with acetic anhydride or by another suitable reaction as known in the art.

The fully protected peptide can be cleaved from a chloromethylated resin support by ammonolysis, as is well known in the art, to yield the fully protected amide intermediate. Deprotection of the peptide, as well as cleavage of the peptide from a benzhydrylamine resin, can take place at 0°C with hydrofluoric acid (HF). Anisole is preferably added to the peptide prior to treatment with HF. After the removal of HF, under vacuum, the cleaved, deprotected peptide is conveniently treated with ether, decanted, taken-up in dilute acetic acid and lyophilized.

Thus the invention also provides a method for making a peptide or a nontoxic salt thereof, said peptide having the formula:



wherein X is hydrogen or an acyl group having 7 or less carbon atoms; R_1 is dehydro-Pro, D-pGlu, D-Phe, 4Cl-D-Phe, D-Trp, Pro, or β -D-NAL; W is Cl, F, NO_2 , $C^\alpha Me/4Cl$, Cl_2 or Br; R_3 is D-3PAL, β -D-NAL or (Y)D-Trp, with Y being H, NO_2 , NH_2 , OCH_3 , F, Cl, Br, CH_3 , $N^{in}For$ or $N^{in}Ac$; R_4 is Ser, Orn, AAL or aBu; R_5 is Tyr, Arg, (3F)Phe, (2F)Phe, (3I)Tyr, (3CH₃)Phe, (2CH₃)Phe, (3Cl)Phe or (2Cl)Phe; R_6 is a D-isomer of a lipophilic amino acid or is 4-NH₂-D-Phe, D-Lys, D-Orn, D-Har, D-His, 4-gua-D-Phe, D-PAL or D-Arg; R_7 is Nle, Leu, NML, Phe, Met, Nva, Tyr, Trp, Cys, PAL or 4F-D-Phe; and R_{10} is Gly-NH₂ D-Ala-NH₂ or NH-Y', with Y' being lower alkyl, cycloalkyl, fluoro lower alkyl or NHCONH-Q, where Q is H

or lower alkyl, provided however that when R_3 is D-3PAL, R_5 is Arg and that when R_3 is either β -D-NAL or D-Trp, then R_7 is Tyr, PAL, Phe or 4F-D-Phe; which method comprises (a) forming an intermediate compound

5 having the formula:

$X^1-R_1-(W)D-Phe-R_3(X^2)-R_4(X^3)-R_5(X^4 \text{ or } X^5)-R_6(X^5)-R_7(X^6)-Arg(X^5)-Pro-X^7$, wherein X^1 is hydrogen or an α -amino protecting group; X^2 is hydrogen or a protecting group for the indole nitrogen; X^3 is hydrogen or a

10 protecting group for the alcoholic hydroxyl group of Ser or for a side-chain amino group; X^4 is hydrogen or a protecting group for the phenolic hydroxyl group of Tyr; X^5 and X^6 are each either hydrogen or a protecting group for the respective side chain that is present; and

15 X^7 is selected from the group consisting of

Gly-O-CH₂-(resin support), O-CH₂-(resin support), D-Ala-O-CH₂-(resin support), Gly-NH-(resin support), D-Ala-NH-(resin support), Gly-NH₂, and esters, amides and hydrazides; (b) splitting off one or more of the

20 groups X^1 to X^6 and/or cleaving from any resin support included in X^7 and, if desired, (c) converting a resulting peptide into a nontoxic salt thereof.

Purification of the peptide is effected by ion exchange chromatography on a CMC column, followed by

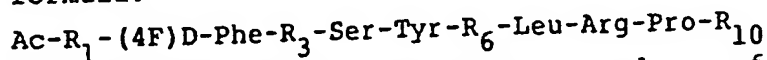
25 partition chromatography using the elution system: n-butanol;0.1N acetic acid (1:1 volume ratio) on a column packed with Sephadex G-25, or by using HPLC, as known in the art and specifically set forth in J. Rivier, et al. J. Chromatography, 288 (1984) 303-328.

30 The peptides of the invention are effective at levels of less than 100 micrograms per kilogram of body weight, when administered at about noon on the day of proestrous, to prevent ovulation in female rats. For prolonged suppression of ovulation, it may be necessary
35 to use dosage levels in the range of from about 0.1 to about 2.5 milligrams per kilogram of body weight. These antagonists are also effective to arrest spermatogenesis

when administered to male mammals on a regular basis and can thus be used as contraceptives. Since these compounds will reduce testosterone levels (an undesired consequence in the normal, sexually active male), it may be reasonable to administer replacement dosages of testosterone along with the GnRH antagonist. These antagonists can also be used to regulate the production of gonadotropins and sex steroids for other purposes as indicated hereinbefore.

EXAMPLE I

Peptides as indicated in TABLE I having the formula:



are prepared by the solid-phase procedure referred to

above.

TABLE I

	R ₁	R ₃	R ₆	R ₁₀
1	β-D-2NAL	(6NO ₂) D-Trp	D-Arg	Gly-NH ₂
2	"	"	"	D-Ala-NH ₂
3	dehydro Pro	"	β-D-2NAL	Gly-NH ₂
4	β-D-2NAL	(6NH ₂) D-Trp	D-Arg	"
5	"	(5OCH ₃) D-Trp	"	"
6	"	(5Br) D-Trp	"	"
7	"	(5F) D-Trp	"	"
8	"	(5Cl) D-Trp	"	"
9	"	(5CH ₃) D-Trp	"	Gly-NH ₂
10	β-D-2NAL	(N ⁱⁿ For) D-Trp	D-Arg	"
11	"	(5F) D-Trp	(4gua) D-Phe	"
12	"	(5Cl) D-Trp	D-His	"
13	dehydro Pro	(6NO ₂) D-Trp	D-Leu	NHCH ₂ CH ₃
14	D-Trp	(5F) D-Trp	D-Phe	"
15	D-pGlu	(5F) D-Trp	D-Ile	D-Ala-NH ₂
16	D-Phe	(6NO ₂) D-Trp	D-Val	NHNHCONH ₂

For purposes of an example, a representative solid phase synthesis of Peptide No. 1 above, which is referred to as [Ac-B-D-2NAL¹, (4F)D-Phe², (6NO₂)D-Trp³, D-Arg⁶]-GnRH is set forth

- 5 hereinafter. This peptide has the following formula:
Ac-B-D-2NAL-(4F)D-Phe-(6NO₂)D-Trp-Ser-Tyr-D-Arg-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂. The other peptides are similarly synthesized and purified.

- 10 A BHA resin is used, and Boc-protected Gly is coupled to the resin over a 2-hour period in CH₂Cl₂ using a 3-fold excess of Boc derivative and DCC as an activating reagent. The glycine residue attaches to the BHA residue by an amide bond.

- 15 Following the coupling of each amino acid residue, washing, deblocking and coupling of the next amino acid residue is carried out in accordance with the following schedule using an automated machine and beginning with about 5 grams of resin:

	STEP	REAGENTS AND OPERATIONS	MIX TIMES MIN.
20	1	CH ₂ Cl ₂ wash-80 ml. (2 times)	3
	2	Methanol (MeOH) wash-30 ml. (2 times)	3
	3	CH ₂ Cl ₂ wash-80 ml. (3 times)	3
	4	50 percent TFA plus 5 percent 1,2-ethanedithiol in CH ₂ Cl ₂ -70 ml. (2 times)	10
25	5	Isopropyl alcohol + 1% ethanedithiol wash-80 ml. (2 times)	3
	6	TEA 12.5 percent in CH ₂ Cl ₂ -70 ml. (2 times)	5
	7	MeOH wash-40 ml. (2 times)	2
30	8	CH ₂ Cl ₂ wash-80 ml. (3 times)	3
	9	Boc-amino acid (10 mmoles) in 30 ml. of either DMF or CH ₂ Cl ₂ , depending upon the solubility of the particular protected amino acid, (1 time) plus DCC (10 mmoles) in CH ₂ Cl ₂	30-300
35	10	MeOH wash-40 ml. (2 times)	3
	11	TEA 12.5 percent in CH ₂ Cl ₂ -70 ml. (1 time)	3
	12	MeOH wash-30 ml. (2 times)	3
	13	CH ₂ Cl ₂ wash-80 ml. (2 times)	3

After step 13, an aliquot may be taken for a ninhydrin test: if the test is negative, go back to step 1 for coupling of the next amino acid; if the test is positive or slightly positive, go back and repeat steps 5 9 through 13.

The above schedule is used for coupling of each of the amino acids of the peptide of the invention after the first amino acid has been attached. N^{α} Boc protection is used for each of the remaining amino acids 10 throughout the synthesis. N^{α} Boc- β -D-2NAL is prepared by a method known in the art, e.g. as described in detail in U.S. Patent No. 4,234,571, issued November 18, 1980. The side chain of Arg is protected with Tos. OBzl is used as a side chain protecting group for the 15 hydroxyl group of Ser. (6NO₂)D-Trp is left unprotected. N^{α} Boc- β -D-2NAL is introduced as the final amino acid. Boc-Arg(Tos) and Boc-(6NO₂)D-Trp, which have low solubility in CH₂Cl₂, are coupled using DMF:CH₂Cl₂ mixtures.

20 After deblocking the α -amino group at the N-terminal, acetylation is achieved using a large excess of acetic anhydride in dichloromethane. The cleavage of the peptide from the resin and complete deprotection of the side chains takes place very readily at 0°C. with 25 HF. Anisole is added as a scavenger prior to HF treatment. After the removal of HF under vacuum, the resin is extracted with 50% acetic acid, and the washings are lyophilized to provide a crude peptide powder.

30 Purification of the peptide is then effected by ion exchange chromatography on CMC (Whatman CM 32, using a gradient of 0.05 to 0.3M NH₄OAc in 50/50 methanol/water) followed by partition chromatography in a gel filtration column using the elution system: 35 n-Butanol; 0.1N Acetic acid (1:1 - volume ratio).

The peptide is judged to be homogeneous using thin layer chromatography and several different solvent

systems, as well as by using reversed-phase high pressure liquid chromatography and an aqueous triethylammonium phosphate solution plus acetonitrile. Amino acid analysis of the resultant, purified peptide is consistent with the formula for the prepared structure, showing substantially integer-values for each amino acid in the chain. The optical rotation is measured on a photoelectric polarimeter as $[\alpha]_D^{22} = -31.8^\circ \pm 1 (c=1, 50\% \text{ acetic acid})$.

- 10 The peptides are assayed in vivo and may also be tested in vitro. If performed, in vitro testing is carried out using dissociated rat pituitary cells maintained in culture for 4 days prior to the assay. The levels of LH mediated in response to the application
- 15 of peptides is assayed by specific radioimmunoassay for rat LH. Control dishes of cells only receive a measure which is 3 nanomolar in GnRH; experimental dishes receive a measure 3 nanomolar in GnRH plus a measure having either the present standard antagonist for
- 20 comparison purposes i.e. [Ac-dehydro Pro¹, (4-F)D-Phe², D-Trp^{3,6}]-GnRH or the test peptide, in concentrations ranging from 0.01 to 10 nanomolar. The amount of LH secreted in the samples treated only with GnRH is compared with that secreted by the samples
- 25 treated with the peptide plus GnRH. The ability of the test peptide to reduce the amount of LH released by 3 nanomolar GnRH is compared to that of the present standard peptide. The in vivo testing determines effectiveness to prevent ovulation in female rats. In
- 30 this test, a specified number of mature female Sprague-Dawley rats, i.e. six, each having a body weight from 225 to 250 grams, is injected with a specified microgram dosage of peptide in corn oil at about noon on the day of proestrous. Proestrous is the afternoon of
- 35 ovulation. A separate female rat group is used as a control to which the peptide is not administered. Each of the control female rats ovulates on the evening of

proestrous; of the rats treated, the number of them which ovulate is recorded. Each of the peptides is considered to be significantly effective to prevent ovulation of female rats at a very low dosage, and each peptide is considered to be totally effective at a dose of about five micrograms. Additional testing is carried out at lower dosages with the results being set forth in TABLE A hereinafter.

TABLE A

10 Peptide No.	<u>in vivo</u>	
	Dose (µg)	No. Ovulating
1.	1	0/5
	0.5	4/14
15 2.	1	1/10
3.	2.5	2/10
	2	0/6
4.	1	5/14
5.	1	7/10
20 6.	2	0/10
7.	1	6/18
	5	2/10
8.	1	3/9
	1	7/14
25 9.	0.5	2/7
10.	2.5	0/10
	1	10/16
10.	1	0/10
	0.5	9/17

30 All peptides listed in Table I are considered effective to block GnRH-induced LH secretion in vitro at some reasonable concentration. Many of these peptides are much more potent in vivo than the present standard. All of the peptides are considered to be effective to prevent ovulation of female mammals at very low dosages, and some selected ones are considered to be at least twice as potent as any GnRH antagonists previously known and tested.

EXAMPLE II

Peptides as indicated in TABLE II having the

formula:

Ac-β-D-2NAL-(W) D-Phe-R₃-R₄-R₅-D-Arg-R₇-Arg-Pro-

- 5 D-Ala-NH₂ are prepared by the solid-phase procedure referred to above.

TABLE II

	W	R ₃	R ₄	R ₅	R ₇
17	4Br	(6NO ₂)D-Trp	Ser	Tyr	Nle
10 18	"	"	"	(2F)Phe	Leu
19	4Cl	(1For)D-Trp	"	Tyr	Nva
20	"	"	"	"	Leu
21	"	"	"	"	Nle
22	"	"	"	(2CH ₃)Phe	Leu
15 23	"	"	"	Tyr	NML
24	"	"	"	"	" (Ala ⁹)
25	"	"	"	(2Cl)Phe	NML
26	4NO ₂	(5CH ₃)D-Trp	"	(3CH ₃)Phe	"
27	"	(5F)D-Trp	Orn	Tyr	Nle
20 28	2,4Cl ₂	(5Cl)D-Trp	Ser	(3F)Phe	" (acetate salt)
29	"	(6NO ₂)D-Trp	AAL	"	Nva
30	C ^α Me/4Cl	(5F)D-Trp	aBu	(3I)Tyr	NML
31	3,4Cl ₂	(5F)D-Trp	Orn	(3Cl)Phe	Leu
25					

In vitro and/or in vivo testing of the peptides specified in Table II shows that the peptides listed in Table II are considered effective to block GnRH-induced LH secretion in vitro at a reasonable concentration.

- 30 Many of these peptides are more potent in vivo than the present standard. All of the peptides are considered to be effective to prevent ovulation of female mammals at very low dosages.

EXAMPLE III

Peptides as indicated in TABLE III having the

formula:

X-B-D-2NAL-(4Cl)D-Phe-(6NO₂)D-Trp-Ser-R₅-R₆-NML-

- 5 Arg-Pro-R₁₀ are prepared by the solid-phase procedure referred to above.

TABLE III

		X	R ₅	R ₆	R ₁₀
10	32	Ac	Tyr	D-Arg	Gly-NH ₂
	33	Acr	Arg	D-Tyr	D-Ala-NH ₂
	34	For	"	"	NHCH ₂ CH ₃
	35	Bz	(3F)Phe	D-Arg	NHCH ₃
	36	Ac	(2F)Phe	D-Lys	NHCF ₃
15	37	Vac	(2Cl)Phe	D-Har	NHCH ₂ CH ₂ CH ₃
	38	Acr	(3Cl)Phe	(4gua)D-Phe	NHCF ₂ CF ₃
	39	Ac	(3F)Phe	D-Orn	D-Ala-NH ₂
	40	Acr	(3I)Tyr	D-His	"
	41	Ac	Tyr	D-Arg	" (Pro ⁸ , Arg ⁹)
20	42	"	(3Cl)Phe	"	Gly-NH ₂
	43	Vac	"	(4NH ₂)D-Phe	NHNHCONH ₂
	44	Bz	"	"	NHNHCONHCH ₃

- 25 In vitro and/or in vivo testing of the peptides specified in Table III shows that the peptides listed in Table III are considered effective to block GnRH-induced LH secretion in vitro at a reasonable concentration. Many of these peptides are more potent in vivo than the present standard. All of the peptides are considered to
- 30 be effective to prevent ovulation of female mammals at very low dosages.

EXAMPLE IV

Peptides as indicated in TABLE IV having the

formula:

- 35 Ac-R₁-4Cl-D-Phe-D-Trp-Ser-Tyr-R₆-R₇-Arg-Pro-R₁₀-

NH₂ are prepared by the solid-phase procedure referred to above.

TABLE IV

	R ₁	R ₆	R ₇	R ₁₀
45	B-D-2NAL	D-Arg	Nle	D-Ala
5 46	"	"	Met	"
47	"	"	Tyr	"
48	"	"	Nle	Gly
49	"	"	Met	"
50	"	"	Tyr	"
10 51	"	"	Phe	D-Ala
52	"	"	4F-D-Phe	"
53	"	"	Cys	"
54	dehydro Pro	D-Trp	Nle	"
55	B-D-2NAL	D-Arg	Trp	"
15 56	"	D-Har	Cys	"
57	"	D-Lys	Nva	"
58	"	D-Arg	3PAL	"
59	dehydro Pro	D-Leu	Tyr	NHCH ₂ CH ₃

20 Peptide No. 45 above, which is referred to as
 [Ac-B-D-2NAL¹, 4Cl-D-Phe², D-Trp³,
 D-Arg⁶, Nle⁷, D-Ala¹⁰]-GnRH, has the following
 formula: Ac-B-D-2NAL-4Cl-D-Phe-D-Trp-Ser-Tyr-D-Arg-Nle-
 Arg-Pro-D-Ala-NH₂

25 The optical rotation of various of the
 synthetic peptides is measured on a photoelectric
 polarimeter in 50% acetic acid (c=1) and reported
 hereinafter in TABLE B.

30 All peptides listed in Table IV are considered
 effective to block GnRH-induced LH secretion in vitro at
 some reasonable concentration. Many of these peptides
 are much more potent in vivo than the present standard.

35 All of the peptides are considered to be
 effective to prevent ovulation of female mammals at very
 low dosages, and some selected ones are considered to be
 at least as potent as any GnRH antagonists previously
 known and tested.

EXAMPLE V

Peptides as indicated in TABLE V having the
 formula: $\text{Ac-R}_1\text{-(W)D-Phe-R}_3\text{-Ser-Tyr-R}_6\text{-R}_7\text{-Arg-}$
 Pro-D-Ala-NH_2 are prepared by the solid-phase procedure
 5 referred to above.

TABLE V

	R_1	W	R_3	R_6	R_7
60	β -D-2NAL	4Br	(6NO ₂)D-Trp	D-Arg	Nle
10 61	"	4F	"	D-His	Tyr
62	"	"	D-Trp	4gua-D-Phe	"
63	dehydro Pro	"	"	D-Trp	Phe
64	"	4NO ₂	β -D-1NAL	D-Val	Met
65	β -D-2NAL	4Cl	N ⁱⁿ For-D-Trp	D-Arg	Nle
15 66	"	"	"	"	Nva
67	dehydro Pro	4Br	β -D-2NAL	D-Tyr	4F-D-Phe
68	"	"	"	D-Nle	Trp
69	"	C ^{α} Me/4Cl	"	D-Phe	Nle
70	"	"	D-PAL	β -D-2NAL	Phe
20 71	"	4Cl	"	"	Leu
72	β -D-2NAL	4NO ₂	"	D-Orn	4F-D-Phe
73	"	"	"	4NH ₂ -D-Phe	Met
74	"	3,4Cl ₂	D-Trp	"	Tyr
75	"	4Cl	D-PAL	D-PAL	Leu

25

In vitro and/or in vivo testing of the peptides
 specified in Table V shows that the peptides listed in
 Table V are considered effective to block GnRH-induced
 LH secretion in vitro at a reasonable concentration.

30 Many of these peptides are more potent in vivo than the
 present standard. All of the peptides are considered to
 be effective to prevent ovulation of female mammals at
 very low dosages.

EXAMPLE VI

Peptides as indicated in TABLE VI having the formula: X-R₁-4F-D-Phe-D-Trp-Ser-Tyr-R₆-R₇-Arg-Pro-D-Ala-NH₂ are prepared by the solid-phase procedure referred to above.

TABLE VI

	X	R ₁	R ₆	R ₇	
10	76	Acr	dehydro-Pro	D-Trp	Tyr
	77	"	"	D-Ile	PAL
	78	"	"	D-Val	Nle (3F-Phe ⁵)
	79	"	Pro	D-Ser (OtBu)	Phe
	80	H	dehydro-Pro	(imBzl)D-His	Cys (Orn ⁴)
	81	Bz	D-Phe	D-Trp	Met
15	82	"	D-pGlu	D-Trp	Nle (3I-Tyr ⁵)
	83	For	β-D-1NAL	D-Arg	Phe (acetate salt)
	84	"	dehydro-Pro	D-Har	Tyr (aBu ⁴)
	85	Vac	β-D-2NAL	D-Lys	Nva (acetate salt)
20	86	"	D-Phe	D-Nle	Cys
	87	H	dehydro-Pro	D-Ala	Trp

In vitro and/or in vivo testing of the peptides specified in Table VI shows that the peptides listed in Table VI are considered effective to block GnRH-induced LH secretion in vitro at a reasonable concentration. Many of these peptides are more potent in vivo than the present standard. All of the peptides are considered to be effective to prevent ovulation of female mammals at very low dosages.

EXAMPLE VII

Peptides as indicated in TABLE VII having the formula: $\text{Ac-R}_1\text{-(W)D-Phe-R}_3\text{-R}_4\text{-Tyr-R}_6\text{-Leu-Arg-Pro-D-Ala-NH}_2$ are prepared by the solid-phase procedure referred to above.

TABLE VII

	R_1	W	R_3	R_4	R_6
	88 dehydro Pro	4Cl	(6NO ₂)D-Trp	Orn	B-D-2NAL
10	89 "	4F	"	"	D-Val
	90 "	"	(6F)D-Trp	AAL	4gua-D-Phe
	91 "	"	"	"	D-Orn
	92 "	4NO ₂	(5OCH ₃)D-Trp	"	D-Lys
	93 "	"	"	"	D-PAL
15	94 B-D-2NAL	"	1Ac-D-Trp	Ser	D-Har
	95 "	"	1For-D-Trp	"	D-Trp
	96 dehydro Pro	"	(6Br)D-Trp	aBu	D-Nle
	97 "	C ^α Me/4Cl	"	"	D-Leu
	98 "	"	(6CH ₃)D-Trp	"	B-D-2NAL
20	99 "	4Br	(6NH ₂)D-Trp	Orn	4NH ₂ -D-Phe
	100 "	3,4Cl ₂	(5NH ₂)D-Trp	"	D-Lys

In vitro and/or in vivo testing of the peptides specified in Table V shows that the peptides listed in Table V are considered effective to block GnRH-induced LH secretion in vitro at a reasonable concentration. Many of these peptides are more potent in vivo than the present standard. All of the peptides are considered to be effective to prevent ovulation of female mammals at very low dosages.

In vivo testing is carried out at varying dosages for various of the peptides, and the results are shown in TABLE B.

TABLE B

Peptide		Dose (pg)	<u>in vivo</u>
No.	$[\alpha]_D^{22}$		No. Ovulating
5	17.	1	1/10
	19.	1	2/7
	20.	1	6/7
	21.	2.5	4/11
	22.	1	7/9
10	23.	2.5	1/5
	24.	1	5/6
	25.	1	1/5
	45.	1	3/16
		0.5	9/10
15	46.	2.5	2/15
		1	3/9
	47.	1	0/10
		0.5	4/7
	51.	2.5	0/8
20		1	6/15
		0.5	2/3
	52.	2.5	0/10
		1	4/7
	53.	5	6/8
25	55.	2.5	0/8
	58.	1	0/10
		0.5	2/10
	88.	2.5	0/10
		1	6/9

EXAMPLE VIII

0162575

Peptides as indicated in TABLE VIII having the formula: Ac-R₁-R₂-D-3PAL-Ser-Arg-R₆-R₇-Arg-Pro-R₁₀ are prepared by the solid phase procedure referred to above.

TABLE VIII

	R ₁	R ₂	R ₆	R ₇	R ₁₀
	101 β-D-2NAL	4Cl-D-Phe	D-Trp	Leu	D-Ala-NH ₂
10	102 "	"	D-3PAL	"	"
	103 "	"	β-D-2NAL	"	"
	104 "	"	D-3PAL	"	" (4guaPhe ⁵)
	105 dehydroPro	"	β-D-2NAL	3PAL	D-Ala-NH ₂
	106 "	"	"	Tyr	"
15	107 β-D-2NAL	"	D-3PAL	NML	"
	108 "	"	β-D-2NAL	3PAL	"
	109 "	"	(imBzl)D-His	Leu	"
	110 "	"	6NO ₂ -D-Trp	"	"
	111 "	"	D-Tyr	"	"
20	112 "	"	(For)D-Trp	"	"
	113 "	4NO ₂ -D-Phe	D-Trp	NML	"
	114 "	4Br-D-Phe	D-Tyr	Nle	NHCH ₂ CH ₃
	115 Pro	"	(imBzl)D-His	Met	"
	116 dehydroPro	"	D-Trp	Nva	NHNHCONH ₂
25	117 "	C ^α Me4Cl-D-Phe	"	"	NHCH ₂ CH ₃
	118 "	4F-D-Phe	"	4F-Phe	D-Ala-NH ₂
	119 "	"	"	NML	NHNHCONH ₂
	120 "	"	D-Trp	Nle	NHCH ₂ CH ₃
	121 "	"	β-D-2NAL	Trp	Gly-NH ₂
30	122 Pro	"	"	Nva	"
	123 β-D-2NAL	3,4Cl-D-Phe	β-D-1NAL	Tyr	D-Ala-NH ₂
	124 "	"	D-Trp	Met	D-Ala-NH ₂
	125 4Cl-D-Phe	"	D-Tyr	3PAL	" (acetate) salt)

35 The peptides described in TABLE VIII are tested in vivo to determine their effectiveness to prevent ovulation in female rats. All of them are considered to

prevent ovulation of female rats at a very low dosage, and to be totally effective at a dose of about ten micrograms. Specific testing of a number of these peptides was also carried out at lower dosages, with the results being set forth in TABLE C hereinafter.

TABLE C

Peptide No.	$[\alpha]_D^{22}$	<u>in vivo</u>	
		Dose (ug)	No. Ovulating
101.	-30.3°+1	1	0/6
		0.5	2/10
102.		1	1/16
		0.5	5/10
103.		1	0/5
		0.5	6/10
108.		0.25	7/10
		1	9/10
109.		0.5	0/6
110.		0.5	0/5

20

The peptides of the invention are often administered in the form of pharmaceutically acceptable, nontoxic salts, such as acid addition salts, or of metal complexes, e.g., with zinc, barium, calcium, magnesium, aluminum or the like (which are considered as addition salts for purposes of this application), or of combinations of the two. Illustrative of such acid addition salts are hydrochloride, hydrobromide, sulphate, phosphate, nitrate, oxalate, fumarate, gluconate, tannate, maleate, acetate, citrate, benzoate, succinate, alginate, malate, ascorbate, tartrate and the like. For example, an aqueous solution of the peptide can be repeatedly treated with 1N acetic acid and then lyophilized to yield the acetic acid salt thereof. If the active ingredient is to be administered in tablet form, the tablet may contain a pharmaceutically-

acceptable diluent which includes a binder, such as tragacanth, corn starch or gelatin; a disintegrating agent, such as alginic acid; and a lubricant, such as magnesium stearate. If administration in liquid form is
5 desired, sweetening and/or flavoring may be used as part of the pharmaceutically-acceptable diluent, and intravenous administration in isotonic saline, phosphate buffer solutions or the like may be effected.

The pharmaceutical compositions will usually
10 contain the peptide in conjunction with a conventional, pharmaceutically-acceptable carrier. Usually, the dosage will be from about 1 to about 100 micrograms of the peptide per kilogram of the body weight of the host when given intravenously; oral dosages will be higher.
15 Overall, treatment of subjects with these peptides is generally carried out in the same manner as the clinical treatment using other antagonists of GnRH.

These peptides can be administered to mammals intravenously, subcutaneously, intramuscularly, orally,
20 percutaneously, e.g. intranasally or intravaginally to achieve fertility inhibition and/or control and also in applications calling for reversible suppression of gonadal activity, such as for the management of precocious puberty or during radiation-or
25 chemo-therapy. Effective dosages will vary with the form of administration and the particular species of mammal being treated. An example of one typical dosage form is a bacteriostatic water solution containing the peptide which solution is administered to provide a dose
30 in the range of about 0.1 to 2.5 mg/kg of body weight. Oral administration of the peptide may be given in either solid form or liquid form.

Although the invention has been described with regard to its preferred embodiments, it should be
35 understood that changes and modifications as would be obvious to one having the ordinary skill in this art may be made without departing from the scope of the

invention which is set forth in the claims which are appended hereto. For example, other substitutions known in the art which do not significantly detract from the effectiveness of the peptides may be employed in the peptides of the invention. The substitutions in the phenyl ring of the D-Phe² residue may also be in the 3-position and in the 2,4 positions, which are considered equivalents; similarly, D-2PAL and D-4PAL are considered to be equivalents of D-3PAL. At the C-terminus, Pro⁹ can be linked to one of the following moieties which are considered to generally be equivalents thereof: Gly-OCH₃, Gly-OCH₂CH₃, Sar-NH₂, or NH-Y', with Y' being lower alkyl, particularly ethyl, cycloalkyl, fluoro lower alkyl or NHCONH₂, where Q is H or lower alkyl. Sar stands for sarcosine.

CLAIMS:

1. A peptide or a nontoxic salt thereof, said peptide having the formula: $X-R_1-(W)D-Phe-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-Arg-Pro-R_{10}$ wherein X is hydrogen or an acyl group having 7 or less carbon atoms; R_1 is
 5 dehydro-Pro, D-pGlu, D-Phe, 4Cl-D-Phe, D-Trp, Pro, or B-D-NAL; W is Cl, F, NO_2 , $C^\alpha Me/4Cl$, Cl_2 or Br; R_3 is D-3PAL, B-D-NAL or (Y)D-Trp, with Y being H, NO_2 , NH_2 , OCH_3 , F, Cl, Br, CH_3 , $N^{in}For$ or $N^{in}Ac$; R_4 is Ser, Orn, AAL or aBu; R_5 is Tyr, Arg, (3F)Phe,
 10 (2F)Phe, (3I)Tyr, (3CH₃)Phe, (2CH₃)Phe, (3Cl)Phe or (2Cl)Phe; R_6 is a D-isomer of a lipophilic amino acid or is 4-NH₂-D-Phe, D-Lys, D-Orn, D-Har, D-His, 4-gua-D-Phe, D-PAL or D-Arg; R_7 is Nle, Leu, NML, Phe, Met, Nva, Tyr, Trp, Cys, PAL or 4F-D-Phe; and R_{10} is
 15 Gly-NH₂, D-Ala-NH₂ or NH-Y', with Y' being lower alkyl, cycloalkyl, fluoro lower alkyl or NHCONH-Q, where Q is H or lower alkyl, provided however that when R_3 is D-3PAL, R_5 is Arg and that when R_3 is either B-D-NAL or D-Trp, then R_7 is Tyr, PAL, Phe or
 20 4F-D-Phe.
2. A peptide as claimed in Claim 1 wherein W is 4Cl or 4F.
3. A peptide as claimed in Claim 1 or Claim 2 wherein R_1 is B-D-2NAL and R_6 is 4-NH₂-D-Phe,
 25 D-Lys, D-Orn, D-Har, D-His, 4-gua-D-Phe, D-PAL or D-Arg.
4. A peptide as claimed in Claim 2 wherein R_6 is D-Arg.
5. A peptide as claimed in any one of Claims 1 to 4 wherein R_7 is Tyr or 3PAL.
- 30 6. A peptide as claimed in any one of Claims 1 to 5 wherein R_3 is (Y)D-Trp and Y is 6NO₂ or $N^{in}For$.
7. A peptide as claimed in Claim 1 or Claim 2 wherein R_1 is B-D-2NAL, R_3 is D-PAL and R_5 is
 35 Arg.

8. A peptide as claimed in Claim 7 wherein R_6 is D-Trp, D-PAL, β -D-NAL, (mBzl) D-His or (6NO₂) D-Trp.

9. A peptide as claimed in Claim 8 wherein R_6 is (mBzl) D-His or (6NO₂) D-Trp and R_7 is Leu.

10. A peptide as claimed in any one of Claims 1 to 9 wherein R_4 is Ser, X is Ac or Acr and R_{10} is D-Ala-NH₂, or Gly-NH₂.

11. A pharmaceutical composition for regulating the secretion of gonadotropins in mammals which comprises as an active ingredient an effective amount of a peptide as claimed in any one of Claims 1 to 10, together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

1. A method for making a peptide or a nontoxic salt thereof having the formula: $X-R_1-(W)D-Phe-R_3-R_4-R_5-R_6-R_7-Arg-Pro-R_{10}$ wherein X is hydrogen or an acyl group having 7 or less carbon atoms; R_1 is dehydro-Pro, D-pGlu, D-Phe, 4Cl-D-Phe, D-Trp, Pro, or B-D-NAL; W is Cl, F, NO_2 , $C^\alpha Me/4Cl$, Cl_2 or Br; R_3 is D-3PAL, B-D-NAL or (Y)D-Trp, with Y being H, NO_2 , NH_2 , OCH_3 , F, Cl, Br, CH_3 , $N^{in}For$ or $N^{in}Ac$; R_4 is Ser, Orn, AAL or aBu; R_5 is Tyr, Arg, (3F)Phe, (2F)Phe, (3I)Tyr, (3CH₃)Phe, (2CH₃)Phe, (3Cl)Phe or (2Cl)Phe; R_6 is a D-isomer of a lipophilic amino acid or is 4-NH₂-D-Phe, D-Lys, D-Orn, D-Har, D-His, 4-gua-D-Phe, D-PAL or D-Arg; R_7 is Nle, Leu, NML, Phe, Met, Nva, Tyr, Trp, Cys, PAL or 4F-D-Phe; and R_{10} is Gly-NH₂, D-Ala-NH₂ or NH-Y', with Y' being lower alkyl, cycloalkyl, fluoro lower alkyl or NHCONH-Q, where Q is H or lower alkyl, provided however that when R_3 is D-3PAL, R_5 is Arg and that when R_3 is either B-D-NAL or D-Trp, then R_7 is Tyr, PAL, Phe or 4F-D-Phe; which method comprises (a) forming an intermediate compound having the formula: $X^1-R_1-(W)D-Phe-R_3(X^2)-R_4(X^3)-R_5(X^4 \text{ or } X^5)-R_6(X^5)-R_7(X^6)-Arg(X^5)-Pro-X^7$, wherein X^1 is hydrogen or an α -amino protecting group; X^2 is hydrogen or a protecting group for the indole nitrogen; X^3 is hydrogen or a protecting group for the alcoholic hydroxyl group of Ser or for a side-chain amino group; X^4 is hydrogen or a protecting group for the phenolic hydroxyl group of Tyr; X^5 and X^6 are each either hydrogen or a protecting group for the respective side chain that is present; and X^7 is selected from the group consisting of Gly-O-CH₂-(resin support), O-CH₂-(resin support), D-Ala-O-CH₂-(resin support), Gly-NH-(resin support), D-Ala-NH-(resin support), Gly-NH₂, and esters, amides and hydrazides; (b) splitting off one or more of the groups X^1 to X^6 and/or cleaving from any resin support included in X^7

and, if desired, (c) converting a resulting peptide into a nontoxic salt thereof.

2. A method as claimed in Claim 1 wherein W is 4Cl or 4F.

5 3. A method as claimed in Claim 1 or 2 wherein R_1 is β -D-2NAL and R_6 is 4-NH₂-D-Phe, D-Lys, D-Orn, D-Har, D-His, 4-gua-D-Phe, D-PAL or D-Arg.

4. A method as claimed in Claim 3 wherein R_6 is D-Arg.

10 5. A method as claimed in any one of Claims 1 to 4 wherein R_7 is Tyr or 3PAL.

6. A method as claimed in any one of Claims 1 to 5 wherein R_3 is (Y)D-Trp and Y is 6NO₂ or NⁱⁿFor.

15 7. A method as claimed in Claim 1 or Claim 2 or 2 wherein R_1 is β -D-2NAL, R_3 is D-PAL and R_5 is Arg.

8. A method as claimed in Claim 7 wherein R_6 is D-Trp, D-PAL, β -D-NAL, (imBzl)D-His or 20 (6NO₂)D-Trp.

9. A method as claimed in Claim 8 wherein R_6 is (mBzl)D-His or (6NO₂)D-Trp and R_7 is Leu.

10. A method as claimed in any one of Claims 1 to 9 wherein R_4 is Ser, X is Ac or Acr and 25 R_{10} is D-Ala-NH₂ or Gly-NH₂.

11. A pharmaceutical composition for regulating the secretion of gonadotropins in mammals which comprises as an active ingredient or effective amount of a peptide as defined in any one of Claims 1 to 10, together with 30 a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-169735

(43) 公開日 平成9年(1997)6月30日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 215/56			C 0 7 D 215/56	
A 6 1 K 31/47	A E E		A 6 1 K 31/47	A E E

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 20 頁)

(21) 出願番号 特願平8-275673

(22) 出願日 平成8年(1996)10月18日

(31) 優先権主張番号 特願平7-271640

(32) 優先日 平7(1995)10月19日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 古矢 修一

茨城県つくば市春日1丁目7番地9 武田

春日ハイツ603号

(72) 発明者 長 展生

茨城県つくば市春日1丁目7番地9 武田

春日ハイツ502号

(72) 発明者 佐々木 聡

茨城県つくば市大字大砂254番地7

(74) 代理人 弁理士 朝日奈 忠夫 (外1名)

(54) 【発明の名称】 キノリン誘導体、その製造法および用途

(57) 【要約】

【課題】キノリン誘導体およびそれを含有する医薬組成物の提供。

【解決手段】本発明のキノリン誘導体又はその塩は、優れた性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗作用を有し、性ホルモン依存性疾患、例えば性ホルモン依存性ガン

(例、前立腺ガン、子宮ガン、乳ガン、下垂体腫瘍等)、前立腺肥大症、子宮筋腫、子宮内膜症、思春期早発症、無月経症候群、多房性卵巣症候群、ニキビなどの予防または治療剤として、あるいは妊娠調節剤(例、避妊剤等)、不妊症治療剤、月経調節剤とし、さらに畜産分野において動物の発情の調節、食肉用の肉質の改善、動物の成長調節として、水産分野において魚類の産卵促進剤として、有用である。

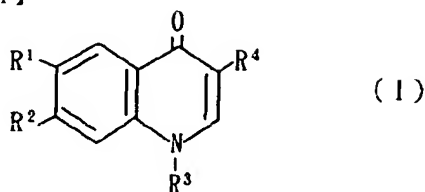
(2)

特開平9-169735

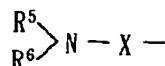
【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式

【化1】

【式中、R¹は式

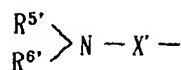
【化2】



【式中、R⁵はアラルキル基を、R⁶はアルキル基を、Xはアルキレン基を示す）で表わされる基またはハロゲン化されていてもよいアルキル基を、R²はアシルアミノアリール基を、R¹はハロゲノアラルキル基を、R⁴はエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基をそれぞれ示す）で表される化合物又はその塩。

【請求項2】R¹が式

【化3】



【式中、R^{5*}はC₇₋₁₃ アラルキル基を、R^{6*}はC₁₋₆ アルキル基を、X'はC₁₋₆ アルキレン基を示す）で表わされる基またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₆ アルキル基を、R²がC₁₋₆ アシルアミノ-C₆₋₁₁ アリール基を、R³がハロゲノC₇₋₁₃ アラルキル基を、R⁴がC₁₋₆ アルキル基でエステル化されていてもよいカルボキシル基をそれぞれ示す請求項1記載の化合物。

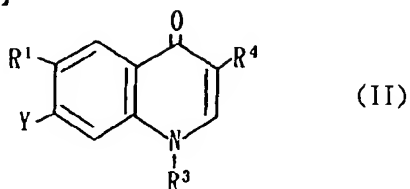
【請求項3】R¹がN-C₇₋₁₅ アラルキル-N-C₁₋₆ アルキルアミノメチルである請求項2記載の化合物。

【請求項4】R¹がN-ベンジル-N-メチルアミノメチルを、R²がプロピオニルアミノフェニルを、R³がジフルオロベンジルをそれぞれ示す請求項1記載の化合物。

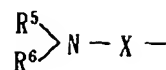
【請求項5】6-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-1,4-ジヒドロ-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-7-(4-プロピオニルアミノフェニル)-4-オキシキノリン-3-カルボン酸エチルエステル。

【請求項6】一般式

【化4】

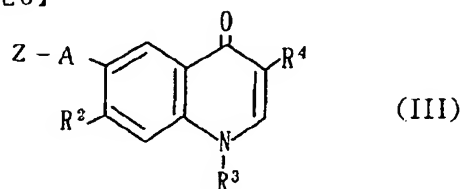
【式中、Yはハロゲンを、R¹は式

【化5】



【式中、R⁵はアラルキル基を、R⁶はアルキル基を、Xはアルキレン基を、それぞれ示す）で表わされる基またはハロゲン化されていてもよいアルキル基、Rはハロゲノアラルキル基を、R⁴はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基をそれぞれ示す）で表される化合物またはその塩と式R²-B(OH)₂（式中、R²はアシルアミノアリール基を示す。）で表わされるアリール硼酸誘導体とを反応させるか、または、一般式

【化6】



【式中、Zは脱離基を、Aはアルキレン基を、他の記号は前記と同意義を有する）で表わされる化合物又はその塩と式

【化7】



【式中、R⁵およびR⁶は前記と同意義を有する）で表わされる化合物とを反応させることを特徴とする請求項1記載の化合物またはその塩の製造法。

【請求項7】請求項1記載の化合物またはその塩を含有する医薬組成物。

【請求項8】性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤である請求項7記載の医薬組成物。

【請求項9】性ホルモン依存性疾患予防・治療剤である請求項8記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、優れた性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗作用を示すキノリン誘導体、その製造法およびその用途に関する。

【0002】

【従来の技術】下垂体前葉ホルモンの分泌は、それぞれのホルモンの標的臓器から分泌される末梢ホルモン及び下垂体前葉の上位中枢である視床下部から分泌される分泌促進あるいは分泌抑制ホルモン（以下、本明細書においては、これらホルモン群を視床下部ホルモンと総称する。）の調節を受けている。現在までのところ、視床下部ホルモンとして例えば甲状腺刺激ホルモン放出ホルモ

ン (TRH) あるいは性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH (Gonadotropin releasing hormone) : 黄体形成ホルモン放出ホルモン [LH-RH (Luteinizing hormone releasing hormone)] と呼ばれる) など9種の存在が確認されている(入来正射, 外山敬介編, 生理学2, 文光堂, 610-618頁, 1986年)。これら視床下部ホルモンは下垂体前葉に存在すると考えられている受容体を介して、そのホルモン作用等を現すと推定されており(同)、ヒトの場合もふくめこれらに特異的な受容体遺伝子の解析が進められている(井村裕夫, 他編, レセプター基礎と臨床, 朝倉書店, 297-304頁, 1993年)。従って、これら受容体に対する特異的かつ選択的な拮抗薬あるいは作動薬は、視床下部ホルモンの作用を調節し下垂体前葉ホルモンの分泌を制御することになる。この結果として、こうした下垂体前葉ホルモン依存性の疾患に対してその予防あるいは治療を期待することが出来る。

【0003】このようなGnRH拮抗作用を有する化合物としては、GnRHの誘導体である直鎖状ペプチド(米国特許第5,140,009号, 米国特許5,171,835号)、環状ヘキサペプチド誘導体(特開昭61-191698号公報)や2環性ペプチド誘導体[ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(Journal of Medicinal Chemistry), 36巻, 3265-3273頁, 1993年]などが知られている。

【0004】

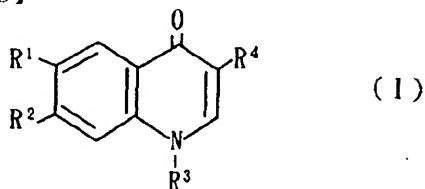
【発明が解決しようとする課題】しかしながら、これらの化合物はすべてペプチド性であることから、投与形態、薬剤の安定性、作用の持続性、代謝に対する安定性等の多くの問題点が残されている。ホルモン依存性の癌例えば前立腺癌子宮内膜症や思春期早発症などに優れた治療効果を有し、しかも一過性の下垂体-性腺刺激作用(急性作用)を起こさない経口性のGnRH拮抗薬、特に非ペプチド性の拮抗薬が強く要望されている。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、種々のキノリン誘導体を製造し、その作用を検討していたところ、キノリン誘導体のあるものが、優れたGnRH拮抗作用を有することを見いだした。本発明者らは、この知見に基づいてさらに研究した結果、本発明を完成した。

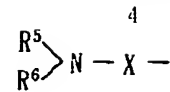
【0006】本発明は、(1)一般式(1)

【化8】



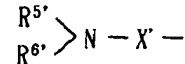
【式中、R¹は式

【化9】



(式中、R¹はアラルキル基を、R²はアルキル基を、Xはアルキレン基を示す)で表わされる基またはハロゲン化されていてもよいアルキル基を、R³はアシルアミノアリール基を、R⁴はハロゲノアラルキル基を、R⁵はエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基をそれぞれ示す)で表される化合物(1)又はその塩、(2)R¹が式

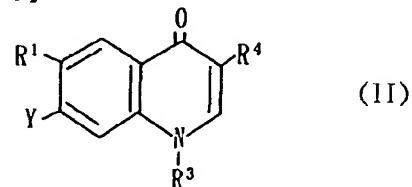
【化10】



(式中、R^{5'}はC₁₋₁₂アラルキル基を、R^{6'}はC₁₋₁₂アルキル基を、X'はC₁₋₆アルキレン基を示す)で表わされる基またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₁₂アルキル基を、R⁷がC₁₋₁₂アシルアミノ-C₁₋₁₂アリール基を、R⁸がハロゲノC₁₋₁₂アラルキル基を、R⁹がC₁₋₁₂アルキル基でエステル化されていてもよいカルボキシル基をそれぞれ示す上記(1)項記載の化合物、(3)R¹がN-C₁₋₁₂アラルキル-N-C₁₋₁₂アルキルアミノメチルである上記(2)項記載の化合物、(4)R¹がN-ベンジル-N-メチルアミノメチルを、R²がプロピオニルアミノフェニルを、R³がジフルオロベンジルをそれぞれ示す上記(1)項記載の化合物、(5)6-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-1,4-ジヒドロ-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-7-(4-プロピオニルアミノフェニル)-4-オキソキノリン-3-カルボン酸エチルエステル、

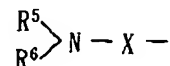
【0007】(6)一般式

【化11】



【式中、Yはハロゲンを、R¹は式

【化12】

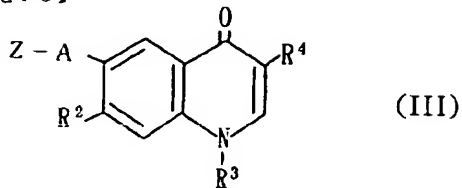


(式中、R⁵はアラルキル基を、R⁶はアルキル基を、Xはアルキレン基を、それぞれ示す)で表わされる基またはハロゲン化されていてもよいアルキル基、R⁷はハロゲノアラルキル基を、R⁸はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基をそれぞれ示す)で表される化合物またはその塩と式R⁹-B(0II)、(式中、R⁹はアシルアミノアリール基を示す。)で表わさ

5

れるアリール硼酸誘導体とを反応させるか、または、一般式

【化13】



【式中、Zは脱離基を、Aはアルキレン基を、他の記号は前記と同意義を有する】で表わされる化合物又はその塩と式

【化14】



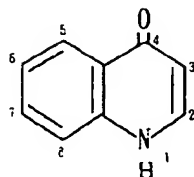
【式中、R⁵ および R⁶ は前記と同意義を有する】で表わされる化合物とを反応させることを特徴とする上記

(1) 項記載の化合物またはその塩の製造法、(7) 上記(1) 項記載の化合物またはその塩を含有する医薬組成物、(8) 性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗剤である上記(7) 項記載の医薬組成物、(9) 性ホルモン依存性疾患予防・治療剤である上記(8) 項記載の医薬組成物に関する。

【0008】本文中の化合物の骨格となる4-オキシキノリンは次式で表わされる。

【0009】

【化15】



【0010】上記基 R¹ における R² で示されるアラルキル基としては、C₁₋₁₀ アラルキル基が好ましく、その例としては、たとえば、ベンジル、フェネチル、ビフェニルメチル、ベンツヒドリルなどが挙げられる。中でも、ベンジルが好ましい。上記基 R¹、R² で示されるアルキル基としては、C₁₋₁₀ アルキル基が好ましく、その例としては、たとえば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。中でも、C₁₋₁₀ アルキル基が好ましい。上記基 R¹ における X および A で示されるアルキレン基としては、C₁₋₁₀ アルキレンが好ましく、その例としては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレンなどが挙げられる。中でも、C₁₋₁₀ アルキレン基が好ましい。基 R¹ におけるハロゲン化されていてもよいアルキル基におけるア

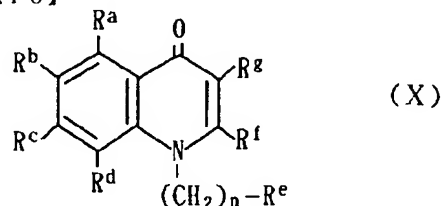
6

ルキル基としては、上記と同様のものが挙げられる。ハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。該ハロゲン化されていてもよいアルキル基の好ましい例としては、プロモメチルが挙げられる。上記 R¹ で示されるアシルアミノアリール基としては、例えば、C₁₋₁₂ アシルアミノ-C₆₋₁₀ アリール基が好ましく、C₁₋₁₂ アシルの例としては、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリルなどが挙げられ、C₆₋₁₀ アリールの例としては、フェニル、ナフチル、アントリルなどが挙げられる。

【0011】上記 R³ で示されるがハロゲノアラルキル基としては、ハロゲノ C₁₋₁₀ アラルキル基が好ましい。ハロゲノアラルキル基におけるハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。ハロゲノアラルキル基におけるアラルキル基の例としては、たとえば、ベンジル、フェネチル、ベンツヒドリルなどが挙げられる。中でも、ベンジルが好ましい。上記 R⁴ で表わされるエステル化されたカルボキシル基のエステルとしては、C₁₋₆ アルキルエステルが好ましく、その例としてはメチルエステル、エチルエステル、n-プロピルエステル、イソプロピルエステル、n-ブチルエステル、イソブチルエステル、s-ブチルエステル、t-ブチルエステル、n-ペンチルエステル、イソペンチルエステル、ネオペンチルエステル、n-ヘキシルエステルなどが挙げられる。中でも、エチルエステルがもっとも好ましい。R⁴ で表わされるアミド化されたカルボキシル基としては、カルバモイル、メチルカルバモイル、2-ピリジルカルバモイル、ベンジルカルバモイル、イソプロピルカルバモイルなどが挙げられる。上記化合物(1)の最も好ましいものとしては、基 R¹ としては N-ベンジル-N-メチルアミノメチルが、R² はプロピオニルアミノフェニルもしくはイソブチリルアミノフェニルが、R³ としてはジフルオロベンジルが、R⁴ としては、エトキシカルボニルが挙げられる。

【0012】さらに、本発明は、G n RH 拮抗作用を有し、一般式(X)

【化16】



【式中、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e および R^f は、同一または異なって、水素または炭素原子、窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を介する基を示す。R^e は、炭素原子を介する基または置換されていてもよい同素もしくは複素環基を示す。ただし、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e および R^f は、全てが同時に水素ではない。】で表わされる構造

を有する化合物(X)をも提供するものである。

【0013】上記式(X)で表わされるキノリン誘導体における炭素原子を介する基としては、例えば、それぞれ置換されていてもよい、(1)炭化水素基、(2)アシル基、(3)カルバモイル基、(4)炭素原子に結合手を有する複素環基などが挙げられ、さらに、(5)エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、(6)シアノ基も挙げられる。上記エステル化されていてもよいカルボキシル基としては、式 $\text{COO}-\text{R}^{11}$ (式中、 R^{11} は水素原子、炭化水素基または複素環基を示す。)で表わされる基が挙げられ、これら炭化水素基および複素環基はそれぞれ置換されていてもよい。上記アミド化されていてもよいカルボキシル基としては、式 $\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ (式中、 R^{12} は、水素原子、炭化水素基、複素環基または硫黄原子を介する基を示す。 R^{13} は水素原子または炭化水素基を示す。 R^{12} と R^{13} とは、隣接する窒素原子と共に5〜7員環状アミノ基を形成してもよく、さらに、 R^{12} と R^{13} とは、隣接する窒素原子と共に形成する含窒素複素環基であってもよい。)で表わされる基が挙げられ、これら炭化水素基、複素環基、環状アミノ基および含窒素複素環基はそれぞれ置換されていてもよい。

【0014】上記式(X)で表わされるキノリン誘導体における窒素原子を介する基としては、例えば(1)ニトロ基、(2)式 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ (式中、 R^{14} は水素、炭化水素基、炭化水素-オキシ基、アシル基、ヒドロキシル基、複素環基、 $-\text{SO}_p-\text{R}^{16}$ (式中、 p は1〜2の整数を、 R^{16} は炭化水素基を示す)で表わされる基を、 R^{15} は水素または炭化水素基を示し、式 $-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ で表わされる基は環状アミノ基を形成していてもよい)で表わされる基などが挙げられ、上記炭化水素基、炭化水素-オキシ基、アシル基、ヒドロキシル基、複素環基および環状アミノ基はそれぞれ置換基を有していてもよい。上記式(X)で表わされるキノリン誘導体における酸素原子を介する基としては、例えば $-\text{OR}^{17}$ (式中、 R^{17} は水素原子、炭化水素基、アシル基、複素環基を示す。)で表わされる基が挙げられ、これら炭化水素基、アシル基および複素環基はそれぞれ置換基を有していてもよい。上記式(X)で表わされるキノリン誘導体における硫黄原子を介する基としては、例えば $-\text{S}(\text{O})_1-\text{R}^{18}$ (式中、 R^{18} は水素原子、炭化水素基、複素環基を示し、 1 は0〜2の整数を示す。)で表わされる基が挙げられ、これら炭化水素基、複素環基はそれぞれ置換基を有していてもよい。

【0015】上述の置換されていてもよい炭化水素基における炭化水素基および置換されていてもよい炭化水素-オキシ基における炭化水素基としては、 C_{1-20} 炭化水素基が好ましい。該 C_{1-20} 炭化水素基の例としては、例えば、(1) C_{1-4} アルキル基(例として、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、sec-ブチ

ル、 t -ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル等が挙げられ、なかでも、 C_{1-10} が好ましく、特に C_{1-6} アルキル基が好ましい。)、(2) C_{3-11} シクロアルキル基(例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等が挙げられ、なかでも C_{3-6} シクロアルキル基が好ましい。)、(3) C_{2-10} アルケニル基(例として、ビニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、ブタジエニル、2-メチルアリル、ヘキサトリエニル、3-オクテニル等が挙げられ、なかでも C_{2-6} アルケニル基が好ましい。)、(4) C_{1-10} アルキニル基(例として、エチニル、2-プロピニル、イソプロピニル、ブチニル、1-ブチニル、3-ヘキシルなどが挙げられ、なかでも C_{2-4} アルキニルのが好ましい。)、(5) C_{3-10} シクロアルケニル(例として、シクロプロペニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等が挙げられ、なかでも C_{3-6} シクロアルケニル基が好ましい。)、(6) C_{6-14} アリール基(例として、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチル、アントラセニル等が挙げられ、なかでも、フェニル、ナフチルが好ましい。)、(7) C_{7-20} アラールキル(例として、ベンジル、フェネチル、ベンツヒドリル、トリチル等が挙げられ、なかでもベンジル、フェネチルが好ましい。)などが挙げられる。

【0016】上記炭化水素基および炭化水素-オキシ基の置換基としては、例えば、(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)ニトロソ、(4)シアノ、(5)置換基(例、(i) C_{1-6} アルキル(該 C_{1-6} アルキルは、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルチオ、ヒドロキシ- C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-6} アルキル-カルボニル、カルボキシ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキル-カルバモイル、含窒素5〜7員複素環基またはハロゲンを置換基として有していてもよい。)、(ii) C_{1-6} アシル、(iii) C_{7-20} アラールキル(該 C_{7-20} アラールキル基は、ハロゲン、 C_{1-3} アルコキシまたは C_{1-3} アルキルを置換基として有していてもよい)、(iv) C_{6-14} アリール(該 C_{6-14} アリールは、ハロゲンを置換基として有していてもよい)、(v) C_{2-6} アルケニル、(vi) C_{2-7} シクロアルキル、(vii) C_{1-3} アルコキシ-カルボニル、(viii)モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、(ix) C_{2-6} アルケニルアミノ、(x) C_{1-3} アルコキシ-カルボニル、(xi) C_{1-6} アルキルカルボニル、(xii) C_{3-6} シクロアルキルオキシカルボニルまたは(xiii)トリフルオロスルホンニル)を有していてもよいヒドロキシル、(6)式 $-\text{S}(\text{O})_f-\text{R}^{21}$ (式中、 f は0〜2の整数を、 R^{21} は水素原子または置換基(例、ハロゲン、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、チオキソ、カルボキシ、シアノ- C_{1-3} アリール、ハロゲン C_{6-14} アリール等)を有してい

てもよい炭化水素基が挙げられ、炭化水素基としては、 C_{1-12} 炭化水素基、特に、 C_{1-5} アルキル、 C_{1-14} アリール、 C_{7-14} アラルキルが好ましい。) }、(7)置換されていてもよいアミノ基〔例、式- $NR^{22}R^{24}$ 〔式中、 R^{22} および R^{24} は、同一または異なって、水素原子、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-5} アシルまたは5～8員複素環基を示す。〕で表わされるアミノ基、または上述の窒素原子を介する基〕、(8)式- $CO-R^{25}$ 〔式中、 R^{25} は、(i)水素原子、(ii)ヒドロキシ、(iii) C_{1-10} アルキル、(iv) C_{1-12} アルコキシ（このアルコキシは、ハロゲンやニトロなどの置換基を有していてもよい C_{1-11} アリールで置換されていてもよい。）、(v) C_{3-6} シクロアルキル、(vi) C_{7-14} アリール、(vii) C_{7-14} アリール-オキシ、(viii) C_{7-14} アラルキル、(ix)式- $NR^{27}R^{28}$ 〔式中、 R^{27} および R^{28} は上記と同意義。〕で表わされる置換されていてもよいアミノ基または(x)5～8員複素環基を示す。〕で表わされる基、なかでも、 C_{1-10} アシルが好ましい、(9)窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし8員の複素環基（該複素環基は、(i)ハロゲン原子、(ii) C_{1-4} アルキル、(iii) C_{1-5} アルコキシ、(iv) C_{1-4} アルキルチオ、(v)ハロゲンで置換されていてもよいフェノキシで置換されていてもよい。）、(10)スルホ、(11) C_{7-14} アリール（該 C_{7-14} アリール基は、(a)ヒドロキシル、(b)アミノ、(c)モノーまたはジ- C_{1-5} アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、(d) C_{1-4} アルコキシおよび(e)ハロゲン等から選ばれた1ないし4個の置換基で置換されていてもよい。）、(12) C_{3-7} シクロアルキル、(13) C_{1-5} アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、プロピレンジオキシ、2,2-ジメチレンジオキシ等）、(14)オキソ、(15)チオキソ、(16) C_{2-4} アルキニル、(17) C_{3-10} シクロアルキル基、(18) C_{2-10} アルケニル基なかでも、 C_{2-6} アルケニル基が好ましい。）、(19) C_{7-9} アラルキル、(20)アミジノ、(21)アジドなどが挙げられる。

【0017】上記の置換基を有している炭化水素基上の置換基は、さらに置換基を有してもよい。該さらに有していてもよい置換基としては、例えば、(1)ヒドロキシル、(2)アミノ、(3)モノーまたはジ- C_{1-4} アルキルアミノ（例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、(4) C_{1-4} アルコキシ、(5)ハロゲンおよび(6)ニトロ等から選ばれた1ないし4個の基、さらに好ましくは1ないし2個の基が挙げられる。該炭化水素基がシクロアルキル、シクロアルケニル、アリールまたはアラルキル基である場合は、置換基として C_{1-5} アルキルを1～3個有していてもよく、この C_{1-5} アルキルは、さらに、1～3個のヒドロキシ、オキソ、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アルキルチオ、ハロゲン、カルバモイル等で置換されていてもよ

い。該置換されている C_{1-5} アルキルとして、ホルミル（メチルがオキソにより置換されたもの）、カルボキシル（メチルがオキソおよびヒドロキシにより置換されたもの）、 C_{1-4} アルコキシカルボニル（メチルがオキソおよびアルコキシにより置換されたもの）（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル等の C_{1-5} アルコキシカルボニル）、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル（例、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシプロピル等）、 C_{1-5} アルコキシ- C_{1-5} アルキル（例、メトキシメチル、エトキシメチル、エトキシブチル、プロポキシメチル、プロポキシヘキシル等）などが挙げられる。上記における置換基の数は1～6個であるが、1～5個が好ましく、さらに1～3個が好ましく、1～2個が最も好ましい。置換基がさらに有していてもよい置換基の数としては、1～3個が好ましく、なかでも、1～2個が好ましい。

【0018】上述の置換されていてもよいアシル基におけるアシル基としては、例えば、 C_{1-21} 脂肪族カルボン酸から誘導されるアシル基が挙げられる。該アシル基としては、例えば、ホルミル、 C_{1-5} アルキル-カルボニル（例、アセチル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、*tert*-プロピルカルボニル等）、 C_{1-4} アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル等）、 C_{6-14} アリール-カルボニル（例、ベンゾイル等）、 C_{6-11} アリールオキシ-カルボニル（例、フェノキシカルボニル等）、 C_{7-14} アラルキル-カルボニル（例、ベンジルカルボニル等）、 C_{7-15} アラルキルオキシ-カルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル等）などが挙げられる。該アシル基に置換されていてもよい基としては、前記した炭化水素基に置換していてもよい基と同様のものが挙げられる。該 C_{1-10} アシル基に置換されていてもよい基も、前記した炭化水素基に置換していてもよい基と同様のものが挙げられる。上述の置換されていてもよいカルバモイル基としては、例えば、上述の置換されていてもよい C_{1-10} 炭化水素基で置換されていてもよいカルバモイル基が挙げられる。 C_{1-25} 炭化水素基としては、上記したものと同様のものが挙げられる。なかでも、モノーまたはジ- C_{1-15} アルキルカルバモイル基が好ましく、その例としては、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ヘキシルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、メチルエチルカルバモイル等が挙げられる。該カルバモイル基に置換されていてもよい基としては、前記した炭化水素基に置換していてもよい基と同様のものが挙げられる。

【0019】本発明において、上述の複素環基としては、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5～8員複素環基、およびそれに縮合した2環性または3環性縮合複素環基等が挙げられる。該複素環基の具体例としては、

例えば、(1)チエニル、フリル、ピロリル、ピロリニル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、トリアジニル、トリアゾリジニル、1H-または2H-テトラゾリル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む5員複素環基；(2)ピリジル、ピリミジニル、チオモルホリニル、モルホリニル、トリアジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピラニル、チオピラニル、1,4-オキサジニル、1,4-チアジニル、1,3-チアジニル、ピペラジニル、トリアジニル、オキソトリアジニル、ピリダジニル、ピラジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む6員複素環基などが挙げられる。(2)2環性または3環性縮合複素環基としては、ベンゾフリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、テトラゾロ〔1,5-b〕ピリダジニル、トリアゾロ〔4,5-b〕ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジニル、インドリル、キノリジニル、1,8-ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナントリジニル、クロマニル、ベンゾオキサジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む2環性または3環性縮合複素環基等が挙げられる。

【0020】該複素環基に置換していてもよい基としては、例えば(1)C₁₋₆ アルキル、(2)C₂₋₆ アルケニル、(3)C₃₋₆ アルキニル、(4)C₃₋₆ シクロアルキル、(5)C₃₋₆ シクロアルケニル、(6)C₁₋₁₁ アラルキル、(7)C₆₋₁₄ アリール、(8)C₁₋₁₁ アルコキシ、(9)C₆₋₁₁ アリールオキシ(例、フェノキシ等)、(10)C₁₋₁₁ アルカノイル(例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、n-ブチリル、iso-ブチリル等)、(11)C₆₋₁₄ アリール-カルボニル(例、ベンゾイル等)、(12)C₁₋₁₁ アルカノイルオキシ(例、ホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、n-ブチリルオキシ、iso-ブチリルオキシ等)、(13)C₆₋₁₄ アリール-カルボニルオキシ(例、ベンゾイルオキシ等)、(14)カルボキシル、(15)C₁₋₁₁ アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、iso-プロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、(16)カルバモイル基、(17)N-モノ- C_{1-11} アルキルカルバモイル(例、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイ

ル、N-プロピルカルバモイル、N-イソプロピルカルバモイル、N-ブチルカルバモイル等)、(18)N、N-ジ- C_{1-11} アルキルカルバモイル(例、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N,N-ジプロピルカルバモイル、N,N-ジブチルカルバモイル等)、(19)環状アミノカルボニル(例、1-アジリジニルカルボニル、1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、1-ピペリジニルカルボニル、N-メチルピペラジニルカルボニル、モルホリノカルボニル等)、(20)ハロゲン、(21)モノ-、ジ-またはトリ-ハロゲノ- C_{1-11} アルキル(例、クロロメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル等)、(22)オキソ基、(23)アミジノ、(24)イミノ基、(25)アミノ、(26)モノ-又はジ- C_{1-11} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ等)、(27)炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい3ないし6員の環状アミノ基(例、アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イミダゾリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、ジヒドロピリジル、ピリジル、N-メチルピペラジニル、N-エチルピペラジニル等)、(28)C₁₋₆ アルカノイルアミノ(例、ホルムアミド、アセタミド、トリフルオロアセタミド、プロピオニルアミド、ブチリルアミド、イソブチリルアミド等)、(29)ベンツアミド、(30)カルバモイルアミノ、(31)N- C_{1-11} アルキルカルバモイルアミノ(例、N-メチルカルバモイルアミノ、N-エチルカルバモイルアミノ、N-プロピルカルバモイルアミノ、N-イソプロピルカルバモイルアミノ、N-ブチルカルバモイルアミノ等)、(32)N、N-ジ- C_{1-11} アルキルカルバモイルアミノ(例、N,N-ジメチルカルバモイルアミノ、N,N-ジエチルカルバモイルアミノ、N,N-ジプロピルカルバモイルアミノ、N,N-ジブチルカルバモイルアミノ等)、(33)C₁₋₃ アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等)、(34)-B(OH)₂、(35)ヒドロキシル、(36)エポキシ(-O-)、(37)ニトロ、(38)シアノ、(39)メルカプト、(40)スルホ、(41)スルフィノ、(42)ホスホノ、(43)ジヒドロキシボリール、(44)スルファモイル、(45)C₁₋₁₁ アルキルスルファモイル(例、N-メチルスルファモイル、N-エチルスルファモイル、N-プロピルスルファモイル、N-イソプロピルスルファモイル、N-ブチルスルファモイル等)、(46)ジC₁₋₁₁ アルキルスルファモイル(例、N,N-ジメチルスルファモイル、N,N-ジエチルスルファモイル、N,N-ジプロピルスルファモイル、N,N-ジブチルスルファモイル等)、(47)C₁₋₅ アルキルチオ(例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブ

チルチオ等)、(48)フェニルチオ、(49) C_{1-4} アルキル
スルフィニル(例、メチルスルフィニル、エチルスルフィ
ニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル
等)、(50)フェニルスルフィニル、(51) C_{1-4} アルキル
スルホニル(例、メチルスルホニル、エチルスルホニ
ル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル等)、(52)
フェニルスルホニルなどが挙げられる。置換の数は1ない
し6、好ましくは1ないし3さらに好ましくは1ない
し2である。

【0021】該置換されていてよい炭素原子に結合手を
有する複素環基における複素環基としては、炭素原子以
外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテ
ロ原子を1ないし4個含む5～8員複素環基、およびそ
れに縮合した2環性または3環性縮合複素環基等であつ
て、環を構成する炭素原子に結合手を有する複素環基が
挙げられる。該置換されていてよい炭素原子に結合手を
有する複素環基における複素環基の具体例としては、例
えば、(1)2-または3-チエニル、2-または3-フ
リル、2-または3-ピロリル、2-, 4-または5-
オキサゾリル、2-, 4-または5-チアゾリル、3-
-, 4-または5-ピラゾリル、2-または3-ピロリ
ジニル、2-, 4-または5-イミダゾリル、2-イミ
ダゾリニル、2-イミダゾリジニル、3-, 4-または
5-イソオキサゾリル、3-, 4-または5-イソチア
ゾリル、3-または5-(1,2,4-オキサジアゾリ
ル)、2-, 5-または6-(1,3,4-オキサジアゾリ
ル)、3-または5-(1,2,4-チアジアゾリル)、2-
または5-(1,3,4-チアジアゾリル)、4-または
5-(1,2,3-チアジアゾリル)、3-または4-(1,
2,5-チアジアゾリル)、2-または5-(1,2,3-
トリアゾリル)、3-または5-(1,2,4-トリアゾリ
ル)、5-(1H-または2H-テトラゾリル)等の炭素
原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれ
るヘテロ原子を1ないし4個含む5員複素環基；(2)2-
-, 3-または4-ピリジニル、2-, 4-または5-ピ
リミジニル、2-または3-チオモルホリニル、2-また
は3-モルホリニル、3-または6-トリアジニル、
2-, 3-または4-ピペリジニル、2-または3-ピ
ラニル、2-または3-チオピラニル、2-または3-
(1,4-オキサジニル)、2-または3-(1,4-チア
ジニル)、1-または4-(1,3-チアジニル)、2-また
は3-ピペラジニル、3-または6-トリアジニル、
3-または4-ピリダジニル、2-または3-ピラジニ
ル、3-または4-ピリダジニル等の炭素原子以外に酸
素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれるヘテロ原子
を1ないし4個含む6員複素環基；(3)ベンゾフリル、
ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、テトラゾロ
〔1,5-b〕ピリダジニル、トリアゾロ〔4,5-b〕
ピリダジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキ
ノリル、シンノリニル、フクラジニル、キナゾリニル、

キノキサリニル、インドリジニル、インドリル、キノリ
ジニル、1,8-ナフチリジニル、プリニル、プテリジ
ニル、ジベンゾフラニル、カルバゾリル、アクリジニ
ル、フェナントリジニル、クロマニル、ベンゾオキサジ
ニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジ
ニル等の炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子、窒素原子
等から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含む2環性ま
たは3環性縮合複素環基の炭素原子に結合手を有する基
等が挙げられる。炭素原子に結合手を有する複素環基に
置換していてもよい基としては、上記の複素環基に置換
していてもよい基と同様のものが挙げられる。

【0022】上記環状アミノ基あるいは含窒素複素環基
としては、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ば
れた原子をさらに1個有していてもよい5～7員の含窒
素環状基が挙げられる。その例としては、例えば、ピロ
リジニル、ピロリニル、ピロリル、ピラゾリジニル、ピ
ラゾリニル、ピラゾリル、イミダゾリジニル、イミダゾ
リニル、イミダゾリル、1,2,3-トリアジニル、1,
2,3-トリアゾリジニル、1,2,3-トリアゾリル、
1,2,3,4-テトラゾリル、ピペリジニル、ピペラジ
ニル、アゼピニル、ヘキサメチレンアミノ、オキサゾリ
ジノ、モルホリノ、チアゾリジノまたはチオモルホリノ
が挙げられる。なかでも、5～6員のものが好ましく、
例えば、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピ
ペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリ
ノが好ましい。上記含窒素環状アミノ基あるいは含窒素
複素環基は置換基を有していてもよく、該置換基として
は、例えば、(1) C_{1-6} アルキル、(2) C_{6-14} アリール、
(3) C_{7-10} アラルキル、(4)ベンツヒドリル、(5) C_{1-6} ア
ルキル-カルボニル、(6) C_{6-14} アリール-カルボニ
ル、(7) C_{1-6} アルコキシ-カルボニルなどが挙げられ
る。好ましい置換基としては、 C_{1-5} アルキルが挙げら
れ、なかでも C_{1-3} アルキルがさらに好ましい。

【0023】上記(X)で表されるキノリン誘導体にお
ける置換されていてよい同素環基における同素環基と
しては、例えば C_{6-17} アリール基(例、フェニル、ナフ
チルなど)、 C_{3-7} のシクロアルキル(例、シクロプロ
ピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシ
ル、シクロヘプチル等)、 C_{3-7} シクロアルケニル
(例、シクロプロニル、シクロブテニル、シクロペンテ
ニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル等)等の縮
合していてもよい3ないし7員炭素環状基等が用いられ
る。該同素環基が有していてもよい置換基としては、例え
ば(1)ハロゲンで置換されていてよい C_{1-3} アルキル
(なかでも、ハロゲンで置換されていてよい C_{1-5} ア
ルキルが好ましい。)、(2) C_{6-13} シクロアルキル、(3)
 C_{7-16} アルケニル、(4) C_{7-16} アルキニル、(5) C_{3-10} シ
クロアルキル、(6) C_{6-15} アリール、(7) C_{7-25} アラルキ
ル、(8)ニトロ、(9)ヒドロキシル、(10)メルカプト、(1
1)オキソ、(12)チオキソ、(13)シアノ、(14)カルバモイ

ル、(15)カルボキシル、(16) C_{1-10} アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等)、(17)スルホ、(18)ハロゲン、(19) C_{1-10} アルコキシ、(20) C_{1-10} アリールオキシ (例、フェノキシ等)、(21) C_{1-10} アシルオキシ (例、アセトキシ、プロピオニルオキシ)、(22) C_{1-10} アルキルチオ (例、メチルチオ、エチルチオ、 n -プロピルチオ、イソプロピルチオ、 n -ブチルチオ、 t -ブチルチオ等)、(23) C_{1-10} アリールチオ (例、フェニルチオ等)、(24) C_{1-10} アルキルスルフィニル (例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等)、(25) C_{1-10} アリールスルフィニル (例、フェニルスルフィニル等)、(26) C_{1-10} アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、エチルスルホニル等)、(27) C_{1-10} アリールスルホニル (例、フェニルスルホニル等)、(28)アミノ、(29) C_{1-10} アシルアミノ (例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ等)、(30)モノ-またはジ- C_{1-10} アルキルアミノ (例、メチルアミノ、エチルアミノ、 n -プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、 n -ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等)、(31) C_{3-8} シクロアルキルアミノ (例、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノ等)、(32) C_{1-10} アリールアミノ (例、アニリン等)、(33) C_{1-10} アルカノイル (例、ホルミル、アセチル、ヘキサノイル等)、(34) C_{1-10} アルカノイルオキシ (例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ等)、(35) C_{1-10} アリール-カルボニル (例、ベンゾイル等)、(36)炭素原子以外に酸素、硫黄、窒素等から選ばれたヘテロ原子を1ないし4個含む5ないし6員複素環基 (例、2-または3-チエニル、2-または3-フリル、3-, 4-または5-ピラゾリル、2-, 4-または5-チアゾリル、3-, 4-または5-イソチアゾリル、2-, 4-または5-オキサゾリル、3-, 4-または5-イソオキサゾリル、2-, 4-または5-イミダゾリル、1, 2, 3-または1, 2, 4-トリアゾリル、1Hまたは2H-テトラゾリル、2-, 3-または4-ピリジル、2-, 4-または5-ピリミジル、3-または4-ピリダニル、キノリル、イソキノリル、インドリル等)などが挙げられる。置換の数は1ないし6、好ましくは1ないし3、さらにこのましくは1ないし2である。

【0024】上記化合物(X)において、 $R^a \sim R^f$ は、水素原子、炭素原子もしくは窒素原子を介する基が好ましい。上記の基および R^a における炭素原子を介する基としては、置換基を有していてもよい C_{1-10} 炭化水素基が好ましい。置換基を有していてもよい C_{1-10} 炭化水素基における C_{1-10} 炭化水素基としては、 C_{1-10} アルキル基もしくは C_{1-10} アルキル基または C_{1-10} アリール基が好ましい。上記置換基を有していてもよい炭素原子を介する基における置換基としては、(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)シアノ、(4)置換されていてもよいアミノ基、

(5)置換されていてもよいヒドロキシル基、(6)置換されていてもよいカボキシル基、(7)置換されていてもよいカルバモイル基、(8)置換されていてもよいアルケニル基、(9)アシル基、(10)ニトロ基または(11)式 $-S(O)_t-R^g$ (式中、 t は0~2の整数を、 R^g は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)で表わされる基が好ましい。該炭素原子を介する基において、N、N-ジ置換アミノアルキル基などの置換アミノアルキル基、好ましくは、N-アラルキル-N-アルキルアミノアルキル基、なかでも、N- C_{1-10} アラルキル-N- C_{1-10} アルキルアミノ- C_{1-10} アルキル基が好ましいものとして挙げられる。

【0025】置換されていてもよい同素環基における同素環基としては、 C_{1-10} アリール基が好ましい。該置換基を有していてもよい同素環基における置換基としては、(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)置換されていてもよいヒドロキシル基または(4)式 $-S(O)_t-R^g$ (式中、 t は0~2の整数を、 R^g は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)で表わされる基が好まし

い。該置換されていてもよいアリール基の置換基としては、例えば、(1)アルコキシ、(2)アルキルカルボニル、(3)アルキルアミノカルボニル、(4)置換されていてもよいアルケニル (置換基の好ましい例としては、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニルが挙げられる)、または(5)置換されていてもよいアミノ (置換基の好ましい例としては、アルキル、アルカノイル、ヒドロキシで置換されたアルキル、ヒドロキシが挙げられる)も挙げられ、特に、アルカノイルアミノもしくはアルコキシが好ましいものとして挙げられる。また、置換されていてもよいアリール基として、(i)ニトロ、(ii) C_{1-10} アルコキシ、(iii) C_{1-10} アルカノイル置換されていてもよいアミノ基から選ばれた基で置換されていてもよい C_{1-10} アリールも挙げられる。上記置換されていてもよい複素環基における複素環基としては、5~8員複素環基が好ましく、さらに、少なくとも一つの窒素原子を有する5~8員複素環基が好ましく、少なくとも一つの窒素原子を有する5~6員複素環基が挙げられる。好ましい複素環基の例としては、例えば、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキソイミダゾリル、チアジニルなどが挙げられる。置換されていてもよい複素環基における置換基としては、(1)ハロゲン、(2)ニトロ、(3)置換されていてもよいヒドロキシル基、(4)式 $-S(O)_t-R^g$ (式中、 t は0~2の整数を、 R^g は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)で表わされる基、(5)置換されていてもよいアミノ基または(6) C_{1-10} 炭化水素基が好ましい。 n は好ましくは1を示す。

【0026】上記基の定義中におけるハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。上記基の定義中における C_{1-10} アルキルとしては、例えば、メ

チル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等が挙げられる。 C_{1-4} アルキルとしては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチルが挙げられる。 C_{1-4} アルキルとしては、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピルが挙げられる。上記基の定義中における C_{1-4} アルケニルの例としては、例えば、ビニル、アリル (allyl)、イソプロペニル、ブテニル、ブタジエニル、ヘキサトリエニル、3-オクテニルなどが挙げられる。 C_{1-4} アルケニルの例としては、例えば、ビニル、アリル (allyl)、イソプロペニル、ブテニル、ヘキサトリエニルが挙げられる。 C_{1-4} アルケニルとしては、例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニルが挙げられる。上記基の定義中における C_{1-10} アルキニルの例としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、プロパルギル、3-ヘキシニルなどが挙げられる。上記基の定義中における C_{1-6} アルキニルおよび C_{1-6} アルキニルの例としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニルなどが挙げられる。

【0027】上記基の定義中における C_{3-10} シクロアルキルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等が挙げられる。 C_{3-8} シクロアルキルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。 C_{3-7} シクロアルキルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルが挙げられる。 C_{3-6} シクロアルキルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられる。上記基の定義中における C_{3-7} シクロアルケニルとしては、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルなどが、 C_{3-7} シクロアルケニルとしては、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニルなどが挙げられる。

【0028】上記基の定義中における C_{6-11} アリールの例としては、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチル、アントラセニルが挙げられる。 C_{6-10} アリールの例としては、フェニル、ナフチルが挙げられる。なかでも、フェニルが好ましい。上記基の定義中における C_{7-10} アラルキルの例としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ベンツヒドリル、トリチルが挙げられる。 C_{7-10} アラルキルおよび C_{7-12} の例としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ベンツヒドリルが挙げられる。 C_{7-11} アラルキルおよび C_{7-10} アラルキルの例としては、例えば、ベンジル、*n*-メチルベンジ

ル、フェネチルが挙げられる。上記基の定義中における C_{1-4} アルコキシの例としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。 C_{1-4} アルコキシの例としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*t*-ブトキシが挙げられる。 C_{1-3} アルコキシの例としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシが挙げられる。上記基の定義中における C_{1-4} アシルとしては、例えば、式- $CO-R^{25}$ (式中、 R^{25} は、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチルを示す) で表わされる C_{1-7} アルカノイルが挙げられる。上記基の定義中における C_{1-4} アシルとしては、例えば、式- $CO-R^{25'}$ (式中、 $R^{25'}$ は、水素原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルを示す) で表わされる基が挙げられる。

【0029】上記の5~7員含窒素複素環基としては、例えば、チエニル、フリル、ピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、フラゼニル、テトラヒドロフリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサジアゾリル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1,2,3-トリアジニル、1,2,3-トリアゾリジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,3,4-テトラゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、ヘキサメチレンアミニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニルなどが挙げられる。なかでも、5~6員複素環基が好ましい。5~6員複素環基のなかでも、特に、ピロリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニルが好ましい。

【0030】本発明の化合物(I)またはその塩は、化合物(II)またはその塩と式 $R^2-B(OH)_3$ で表わされるアリール硼酸誘導体とを反応させることにより製造される。本反応においては、化合物(II)またはその塩1モルに対し、アリール硼酸誘導体を1モル~3モルを用いる。反応は、反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒中で行われる。適当な溶媒としては、例えば、エチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類、エタノール等のアルコール類等が用いられる。本反応は、塩基の存在下に行われる。該塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸

化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどの無機塩基、あるいはトリエチルアミンなどの有機塩基が用いられる。反応を促進させるために、触媒量のパラジウム誘導体（例、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム等）を加えてもよい。本反応は、不活性ガス（例、アルゴンガス、窒素ガス等）の気流下で行うのが好ましい。反応温度は室温～約150℃であり、通常加熱還流して行われる。反応時間は約1～12時間である。

【0031】本発明の化合物(1)またはその塩は、化合物(II)またはその塩と式 $\text{HNR}^{\text{I}}\text{R}^{\text{J}}$ で表わされるアミン類とを反応させることにより製造される。本反応においては、アミン類は化合物(II)またはその塩に対しほぼ当量が用いられる。本反応は反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒中で行われる。該適当な溶媒としては、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド等のアミド類、アセトニトリル等のニトリル類、エタノール等のアルコール類、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素、アセトニトリル等のニトリル類、アセトン等のケトン類、酢酸エチル等のエステル類等が用いられる。本反応は、塩基の存在下に行われる。該塩基としては、例えば、三級の有機アミン（例、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等）が用いられる。反応温度は、通常約10～100℃である。反応時間は、約1～10時間である。反応は、攪拌下に行なうのが好ましい。

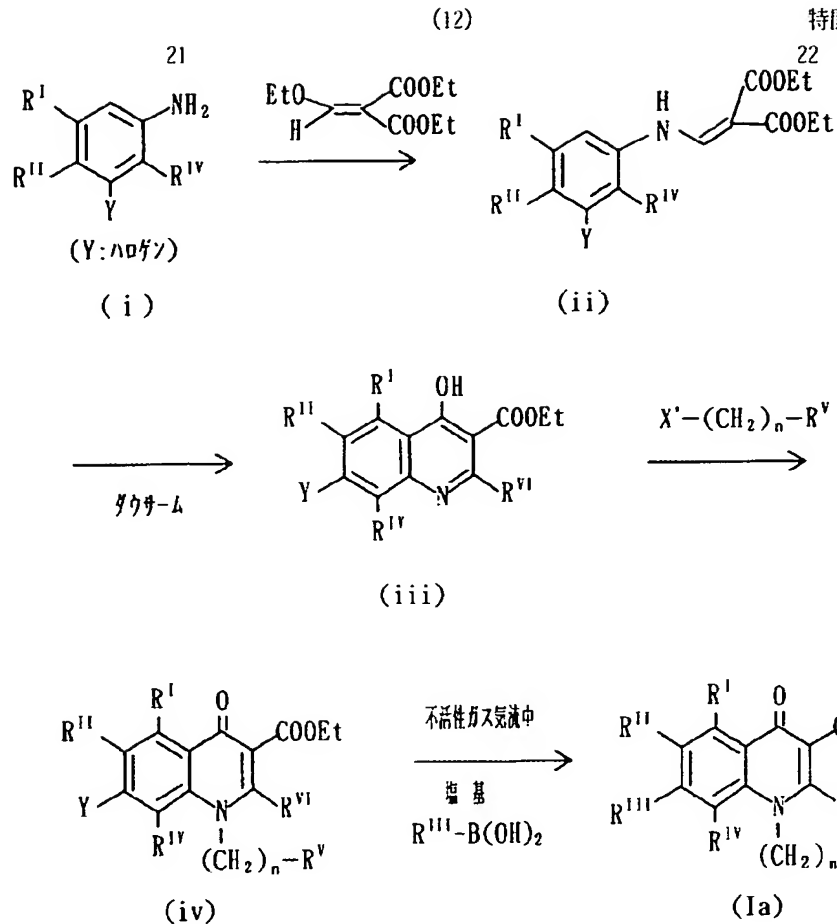
【0032】本発明の化合物(1)、(X)およびそれらの塩は、自体公知の方法を用いて製造することができる。その一例として、次に挙げる製造方法が挙げられる。下記において、 R^{I} は、水素原子または R^{I} を、 R^{I} は R^{I} または R^{I} を、 R^{III} は R^{I} または R^{I} を、 R^{II} は R^{I} または R^{I} を、 R^{V} は水素原子または R^{I} を、 R^{VI} は R^{I} または R^{I} をそれぞれ示す。 X^{I} および Y はハロゲンを示す。該ハロゲンとしては、上記と同様のものが挙げられる。 Z は脱離基を示す。 Z で示される脱離基としては、例えば求核剤【例、陰電荷を帯びたヘテロ原子（例、酸素原子、硫黄原子、窒素原子など）を有する炭化水素残基など】により、容易に置換反応を受け得る基が挙げられる。具体的には、例えばハロゲン原子（よう素、臭素、塩素等）、アルカノイルオキシ（例、アセトキシ）、アルキルスルホニルオキシ（例、メタンスルホニルオキシ等）、アルキル-アリールスルホニルオキシ

（例、p-トルエンスルホニルオキシ等）などが挙げられる。

【0033】【製造法1】3-ハロゲン化アニリン誘導体(i)に、等量から小過剰のエトキシメチレンマロン酸ジエチルエステル加え、100℃から150℃で1から4時間攪拌し、付加誘導体(ii)を得る。該誘導体(ii)を、適当な溶媒（例、ポリリン酸、ポリリン酸エステル（PPE）、ダウサーム等）に少しずつ加え、室温または加温しながら攪拌し、キノリン誘導体(iii)を製造する。該誘導体(iii)を反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒（例、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、エチルエーテル、ジオキサン、アセトン等）に溶解させ、これに1当量から小過剰の塩基（例、炭酸カリウム、トリエチルアミン、水素化ナトリウム等）および1当量から過剰量のハロゲン化アルキル誘導体（例、よう化メチル、よう化プロピル、よう化ベンジル等）を加え、約0～80℃で攪拌する。得られた誘導体(iv)またはその塩と当量～小過剰（3当量）の式 $\text{R}^{\text{II}}-\text{B}(\text{OH})_2$ で表わされるアリール硼酸誘導体とを反応させることにより、目的化合物(1a)が製造される。反応は、反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒中で行われる。適当な溶媒としては、例えば、エチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド等のアミド類、エタノール等のアルコール類等が用いられる。本反応は、塩基の存在下に行われる。該塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどの無機塩基、あるいはトリエチルアミンなどの有機塩基が用いられる。反応を促進させるために、触媒量のパラジウム誘導体（例、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム等）を加えてもよい。本反応は、不活性ガス（例、アルゴンガス、窒素ガス等）の気流下で行うのが好ましい。反応温度は約室温～150℃であり、通常加熱還流して行われる。反応時間は約1～12時間である。このようにして、目的化合物(1a)を製造することができる。以上の製造工程1を【数1】に示す。なお、【数1】において、 Et はエチルを、 Y はハロゲン（具体例は上記と同様）を示し、他の基は前記と同意義を示す。

【0034】

【数1】



【0035】〔製造法2〕

6位の基の変換：〔数2〕の反応式中の化合物(v)を反応に悪影響を及ぼさない溶媒（例、四塩化炭素、クロホルム等のハロゲン化炭化水素類）中、 α, α' -アゾビスイソブチロニトリル（AIBN）存在下、N-プロモコハク酸イミド（NBS）と30～100℃で0.5～6時間撹拌して、化合物(vi)を得る。化合物(vi)またはその塩を、ほぼ当量のアミン（ $R^{IV}-H$ ）とを反応させることにより本発明の化合物(1)またはその塩が製造される。反応は反応に悪影響を及ぼさない適当な溶媒中で行われる。該適当な溶媒としては、例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド等のアミド類、アセトニトリル等のニトリル類、エタノール等のアルコール類、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル類、ジクロロメタ

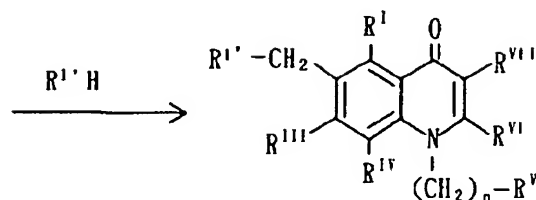
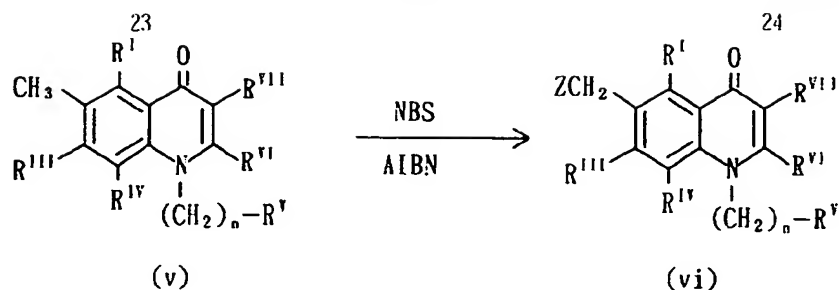
ン等のハロゲン化炭化水素、アセトニトリル等のニトリル類、アセトン等のケトン類、酢酸エチル等のエステル類等が用いられる。本反応は、塩基の存在下に行われる。該塩基としては、例えば、三級の有機アミン（例、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン等）が用いられる。反応温度は、通常約10～100℃である。反応時間は、約1～10時間である。反応は、撹拌下におこなうのが好ましい。このようにして、化合物(1b)を製造することができる。以上の製造工程2を〔数2〕に示す。〔数2〕において、 R^{IV} は置換アミノを示し、Zは脱離基を示し、他の基は前記と同意義を示す。

【0036】

〔数2〕

30

40

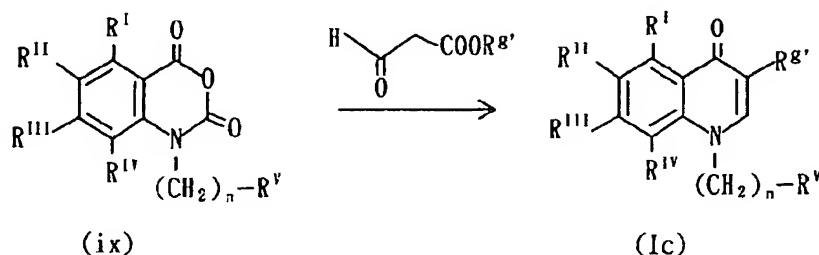
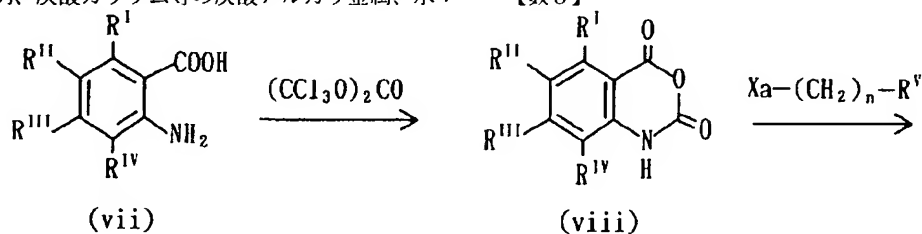


【0037】〔製造法3〕アントラニル酸誘導体(vii)を、反応に悪影響を及ぼさない溶媒（例、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類など）中、当量又は過剰量のトリホスゲンを加え、約30～110℃で攪拌し、イサト酸無水物誘導体(viii)とする。ついでハロゲン化誘導体を、反応に悪影響を及ぼさない溶媒（例、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のアルキルスルホキシド類など）中、塩基（例、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属、水素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属、カリウム-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシドなど）の存在下、約40～130℃で攪拌し、置換誘導体(xi)とする。該誘導体(xi)を、塩基（例、炭酸カリウム等の炭酸アルカリ金属、水*

* 素化ナトリウム、水素化カリウム等の水素化アルカリ金属、カリウム-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシドなど）の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒（例、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のアルキルスルホキシド類など）中、40～110℃で、当量又は小過剰（例、約1.1～1.5当量）のβ-ケト酸エステル誘導体と反応させることにより、化合物(1c)を製造することができる。以上の製造工程3を〔数3〕に示す。〔数3〕中、Xaは脱離基（特にハロゲン）を示す。Rⁱ'は、アルキル基を示す。他の基は、前記と同意義を示す。

【0038】

〔数3〕



【0039】〔製造法4〕他の方法：本発明の化合物の基における置換基を他の置換基に、通常用いられる自体公知の方法を用いて、変換することもできる。その方法の例を次に示す。

(i). 置換基としてのニトロ基をアミノ基に変換することができる。例えば、原料化合物を適当な溶媒（例、エタノール、メタノール）に溶かし、(a)パラジウム-炭素を加え、室温で1～12時間水素気流下に反応させるか、あるいは(b)上記の溶液に鉄粉および塩酸を加え、室温で1～12時間反応させる。

(ii). 置換基としてのアミノ基をアシル化されたアミノ基に変換することができる。例えば、原料化合物を適当な溶媒（例、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド）に溶かし、炭酸カリウム、および塩基としてピリジンおよびトリエチルアミンを加え、さらに酸無水物または酸ハライドを加える。混合物を室温で1～10時間撹拌して反応させる。

(iii). アミノ基を有する化合物を、アルケニルアミノ化合物とすることができる。例えば、原料化合物を適当な溶媒（例、酢酸、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル）に溶かし、ジアゾ化剤（例、硝酸ナトリウム、硝酸イソamil）を加え、パラジウム触媒（例、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム）および1当量～過剰量のアルケニル誘導体を加え、室温～加温（80℃）で1～12時間反応させる。

(iv). アミノ基に炭素原子を導入することができる。例えば、原料化合物を適当な溶媒（例、酢酸、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン）に溶かし、アクリル酸誘導体またはオキシラン誘導体（例、エポキシイド化合物）を加え、0～80℃で撹拌下に6～24時間反応させる。

(v). 硫黄原子をアミノ基に導入することができる。例えば、原料化合物を適当な溶媒（例、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、エチルエーテル、ジオキサン）に溶かし、硫黄化合物のハライドを加え、0～80℃で撹拌下に6～24時間反応させる。

【0040】(vi). 置換基としてのホルミル基をメチル基に変換することができる。例えば、原料化合物を適当な溶媒（例、テトラヒドロフラン）に溶かし、有機ボラン誘導体（例、ジメチルスルフィドボラン）を加え、室温～加熱還流下に数時間（例、1～3時間）反応させる。

(vii). メトキシ体から、アセトニル体を製造することができる。例えば、原料化合物を適当な溶媒（例、ジクロロメタン）に溶かし、1当量～過剰量のルイス酸

（例、塩化アルミニウムおよびチオール化合物またはスルフィド化合物（例、ジメチルスルフィド））を加え、氷冷下～室温で1～10時間反応させ、次いで、得られ

たヒドロキシ体を適当な溶媒（例、ジメチルホルムアミド）に溶かし、塩基（例、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム）およびアルキルハライドを加え、室温で1～12時間反応させる。

(viii). メトキシ基をイソプロポキシ基に変換することができる。例えば、原料化合物を適当な溶媒（例、ジクロロメタン）に溶かし、1当量～過剰量のルイス酸

（例、塩化アルミニウム）およびチオール化合物またはスルフィド化合物（例、ジメチルスルフィド）を加え、氷冷下～室温で1～10時間反応させる。

(ix). アミノカルボニル基を導入することができる。例えば、ハロゲンを含む原料化合物を適当な溶媒（例、ジメトキシエタン）に溶かし、アリール硼酸誘導体、塩基（例、炭酸ナトリウム）および触媒としてパラジウム化合物（例、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0））を加え、還流下1～6時間反応させた。

(x). アルキルチオ化合物をアルキルスルフィニル化合物またはアルキルスルホニル化合物とすることができる。例えば、原料化合物を適当な溶媒（例、ジクロロメタン）中で酸化剤（例、メタクロロ過安息香酸）と反応させる。加熱を過度にあるいは酸化剤を過剰に用いると、アルキルスルホニル化合物が得られる。

【0041】(xi)分子中のヒドロキシル基を、種々の基で置換することができる。反応は適当な溶媒、例えば、ジメチルホルムアミド（DMF）、アセトニトリル、アセトンなど中で、ハライド（例、アルキルハライド

（例、ヨウ化プロピル、ヨウ化イソブチル、酢酸エチルブロム）、アラルキルハライド（例、ベンジルクロリド））を加える。混合物を0～40℃で2～18時間撹拌することにより反応を行う。例えば、酢酸エチルブロムを用いる場合には、得られた酢酸エステルを適当な溶媒と塩基（例、エチルアルコール中に1NNaOH）を用いて、室温で2～12時間反応させる。酢酸化合物を適当な溶媒（例、テトラヒドロフラン（THF））に溶解し、イソブチルクロロフォルメートを適当な塩基

（例、トリエチルアミン）の存在下に加え、反応を0℃で1～4時間行う。反応溶液に適当なアミン化合物（例、メチルアミン、プロピルアミン、ピペリジン等）を加え、0℃～室温で1～12時間反応を行う。なお、上記の原料化合物である分子中にヒドロキシル基を有する化合物は、例えば、分子中にアルコキシ基を有する化合物を酸加水分解に付すことにより行うことができる。酸加水分解は、通常用いられる方法、例えば、適当な溶媒（例、アルコール類（例、メタノール、エタノール））中で、1N塩酸を加え、0℃～室温で1～10時間反応させる。

(xi)アルカノイルフェニル基である化合物は、ハロゲン化された基を有する化合物にアルカノイルフェニル基を導入することにより製造することができる。アルカ

ノイルフェニル基の導入を行うためには、まず、ハロゲン化された化合物を適当な溶媒（例、四塩化炭素、クロロホルム）中で、N-ブロモスクシンイミドおよび触媒量の2,2'-アゾビス（イソブチロニトリル）を加え反応させることにより行われる。反応は、100～120℃で、1～4時間行われる。アルカノイルフェニル基の導入は、適当な溶媒（例、ジメトキシエタン（DME））中で行われる。溶液にアルカノイルフェニルボーレート、パラジウム化合物（例、Pd(PPh₃)₄、Ph=フェニル）及び炭酸ナトリウム（2M、Na₂CO₃）を加える。反応は、不活性ガス気流下で室温～120℃程度、約1～12時間行う。なお、アルカノイルフェニルボーレートの製造は、アルカノイルフェニルブロミドとホウ酸化合物（例、(i-PrO)₃B、Pr=プロピル）を適当な塩基（例、BuLi、Bu=ブチル）の存在下に行う。

【0042】(xii)本発明の化合物においてアルキルフェニル基である化合物は、上記の方法(xi)においてアルカノイルフェニルボーレートの代わりにアルキルフェニルボーレートを同様に反応させることにより行うことができる。また、本発明の化合物における他の基を導入するには、自体公知の方法を用いて行なうことができる。

(xiii)本発明の化合物においてアルコキシカルボニル基を有する化合物は、原料化合物にシアノ基を導入し、次いで得られた化合物をエステル化することにより製造することができる。シアノ基を導入する反応は、原料化合物を適当な溶媒（例、ジメチルスルホキシド（DMSO））に溶解し、溶液に青酸ナトリウムを加え、40～60℃で2～12時間反応させることにより行われる。次いで行われるエステル化反応は、適当な溶媒（例、エチルアルコール）中、原料化合物とアルコール溶液（例、エチルアルコール。塩酸で飽和したもの。）と、80～120℃で12～48時間反応させることにより行われる。

(xiv)本発明の化合物においてスルホンアミド基を導入するには、原料化合物中のアルキル基をハロゲン化し、次いでスルホンアミド類との求核置換反応に付すことにより行うことができる。該ハロゲン化は、適当な溶媒（例、四塩化炭素）中で、N-ブロモスクシンイミドまたは触媒量の2,2'-アゾビス（イソブチロニトリル）を加え、100～120℃、1～4時間反応させることにより行われる。求核置換反応は、例えば、適当な溶媒（例、N,N'-ジメチルホルムアミド（DMF））中で、n-ヘキサンで洗浄した水素化ナトリウムおよびスルホンアミド誘導体（例、メタンスルホンアミド、エタンスルホンアミド、ベンゼンスルホンアミド）を加え、0～40℃、1～24時間反応させることにより行われる。

【0043】このようにして得られる本発明の化合物

(1)の塩としては、生理学的に許容される酸付加塩が好ましい。このような塩としては、例えば無機酸（例、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸など）との塩、あるいは有機酸（例、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸など）との塩などが用いられる。さらに本発明の化合物(1)が-COOHなどの酸性基を有している場合は、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属、アンモニアなど）又は有機塩基（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなど）と塩を形成してもよい。かくして得られる本発明の化合物(1)又はその塩は、例えば再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの通常の分離手段により単離、精製することができる。かくして本発明の化合物が遊離体で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法によって塩に変換することができ、逆に塩で得られた場合には、自体公知の方法あるいはそれに準ずる方法により、遊離体又は、他の塩に変換することができる。本発明の化合物(1)又はその塩が光学活性体である場合は、通常の光学分割手段によりd体、l体に分離することができる。化合物(X)が塩を形成する場合は、上記と同様にして、塩を製造することができる。

【0044】本発明の化合物(1)またはその塩（以下、「本発明化合物」と称することもある）は、優れたGnRH拮抗作用を有し、毒性は低い。しかも、経口吸収性に優れ、また、安定性にも優れている。従って、本発明化合物は、哺乳動物（例えば、ヒト、サル、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなど）において、GnRH受容体拮抗作用により性腺刺激ホルモンの分泌を抑制し、血中の性ホルモン濃度を制御することによって、雄性ホルモンまたは雌性ホルモン依存性の疾病の治療およびこれらホルモンの過剰に起因する疾病の治療に安全に用い得る。すなわち、本発明化合物は、性ホルモン依存性ガン（例、前立腺ガン、子宮ガン、乳ガン、下垂体腫瘍等）、前立腺肥大症、子宮筋腫、子宮内膜症、思春期早発症、無月経症、月経前症候群、多房性卵巣症候群、ニキビなどの治療に有用である。また、本発明化合物は雄性および雌性における生殖の調節（例、妊娠調節剤、月経周期調節剤等）にも有用である。本発明化合物は、さらに男性もしくは女性の避妊薬として、また女性の排卵誘発剤として使用することができる。本発明化合物は、その休薬後のリバウンド効果を利用して、不妊症の治療に使用することができる。さらに、本発明化合物は畜産分野において動物の発情の調節、食用用の肉質の改善や動物の成長促進にも有用である。本発

明化合物は、また魚類の産卵促進剤としても有用である。本発明化合物は単独でも使用し得るが、ステロイド性もしくは非ステロイド性の抗アンドロゲン剤または抗エストロゲン剤と併用することも有効である。また、本発明化合物は酢酸リュープロレリンなどの超作動薬の投与時に認められる、一過性の血中テストステロン濃度の上昇（フレアー現象）を抑制するために用いることができる。また本発明化合物を癌の化学療法剤と併用してもよい。該併用の好ましい具体例としては、例えば前立腺癌に対しては、イホスファミド(Ifosfamide)、U F、アドリアマイシン(Adriamycin)、ペプロマイシン(Peplo mycin)、シスプラチン(Cisplatin)などの化学療法剤と本発明化合物とを併用することができる。また、乳癌に対しては、シクロフォスファミド(Cyclophosphamide)、5-FU、U F T、メトレキセート(Methotrexate)、アドリアマイシン(Adriamycin)、マイトマイシンC(Mitomycin C)、マイトキサントロン(Mitoxantrone)などの化学療法剤と本発明化合物とを併用することができる。

【0045】本発明化合物を上記の疾病に対して予防・治療薬として又は畜産もしくは水産分野で使用する場合は、自体公知の方法に従い、経口投与もしくは非経口投与のいずれも可能であり、薬学的に許容される担体と混合し、通常、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤など固形製剤として経口投与されるか、静脈内、皮下、筋肉内などに注射剤、坐薬若しくは舌下錠などとして非経口投与される。また、舌下錠、マイクロカプセル等の徐放製剤として、舌下、皮下および筋肉内などに投与してもよい。一日投与量は、症状の程度；投与対象の年齢、性別、体重、感受性差；投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類；有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、通常、哺乳動物1kg体重あたり約0.1～30mg、好ましくは約0.1～3mgであり、更に好ましくは0.1～1mgであり、これを通常1日1～4回に分けて投与する。畜産もしくは水産分野で使用する場合は投与量も上記に準ずるが、投与対象生物1kg体重あたり約0.01～5mg、好ましくは約0.03～3mgを、通常一日1～3回に分けて投与する。

【0046】上記薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。上記賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。上記滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。上記結合剤の

好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。上記崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。上記溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。上記溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリシアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。上記懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、などの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシアセチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。上記等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。上記緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。上記防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。上記抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【0047】本発明化合物に、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加し、自体公知の方法により静脈、皮下、筋肉内注射剤とする。その際必要により自体公知の方法により凍結乾燥物とすることも可能である。本発明化合物またはその塩を例えばヒトに投与する場合は、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤と混合し、医薬組成物として経口的または非経口的に安全に投与することができる。上記医薬組成物としては、経口剤（例、散剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤）、注射剤、点滴剤、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤）などが挙げられる。これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。本発明化合物またはその塩は分散剤（例、ツイーン（Tween）80（アトラスパウ

ダー社製、米国)、HOC 60 (日光ケミカルズ製) ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど)、保存剤 (例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコールなど)、等張化剤 (例、塩化ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖など) などと共に水性注射剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコールなどに溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形し、注射剤とすることができる。

【0048】経口投与製剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明化合物をたとえば賦形剤 (例、乳糖、白糖、デンプンなど)、崩壊剤 (例、デンプン、炭酸カルシウムなど)、結合剤 (例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニールピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど) または滑沢剤 (例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール 6000 など) などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与製剤とすることができる。そのコーティング剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン 80、ブルロニック F 68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット (ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合) および色素 (例、ベンガラ、二酸化チタン等) などが用いられる。腸溶性製剤とする場合、腸溶相と薬剤含有相との間に両相の分離を目的として、自体公知の方法により中間相を設けることが好ましい。

【0049】外用剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明化合物またはその塩を固状、半固状または液状の外用投与剤とすることができる。たとえば、上記固状のものとしては、本発明化合物またはその塩をそのまま、あるいは賦形剤 (例、グリコール、マンニトール、デンプン、微結晶セルロースなど)、増粘剤 (例、天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体など) などを添加、混合して粉状の組成物とする。上記液状のものとしては、注射剤の場合とほとんど同様で、油性あるいは水性懸濁剤とする。半固状の場合は、水性または油性のゲル剤、あるいは軟膏状のものがよい。また、これらはいずれも、pH調節剤 (例、炭酸、リン酸、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなど)、防腐剤 (例、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウムなど) などを加えてもよい。たとえば坐剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明化合物またはその塩を油性または水性の固状、半固状あるいは液

状の坐剤とすることができる。上記組成物に用いる油性基剤としては、例えば高級脂肪酸のグリセリド (例、カカオ脂、ウイテプソル類 (ダイナマイトノーベル社製、ドイツ) など)、中級脂肪酸 (例、ミグリオール類 (ダイナマイトノーベル社製、ドイツ) など)、あるいは植物油 (例、ゴマ油、大豆油、綿実油など) などが挙げられる。また、水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

【0050】上記化合物 (X) またはその塩も、本発明の化合物 (I) またはその塩と同様の作用を有し、化合物 (I) またはその塩と同様の用量、用法で、同様の目的に使用できる。

【0051】

【実施例】以下に参考例および実施例を挙げて、本発明を更に具体的に説明するが、これによって本発明が限定されるものではない。¹H-NMRスペクトルは内部基準としてテトラメチルシランを用いて日本電子 (J E O L) ラムダ (LAMBDA) 300 (300MHz) 型スペクトルメーターあるいはブルッカ AM500 (500MHz) 型スペクトルメーターで測定し、全δ値をppmで示した。また、本明細書中で用いる記号は次のような意味を有する。s: シングレット, d: ダブルレット, t: トリプレット, dt: ダブルトリプレット, m: マルチプレット, br: 幅広い。

【0052】参考例1

(3-ブロモ-4-メチルフェニル) アミノメチレンマロン酸ジエチルエステルの製造: 3-ブロモ-4-メチルアニリン (20.0g, 107.5mmol) にエトキシメチレンマロン酸ジエチルエステル (23.24g, 107.5mmol) を加え、120℃で2時間かくはんした。冷後、反応液を濃縮乾固し、エーテル-ヘキサンから再結晶して無色結晶 (29.0g, 76%) を得た。m.p. 66-67℃。

【0053】参考例2

4-ヒドロキシ-6-メチル-7-ブロモキノリン-3-カルボン酸エチルエステルの製造: 250℃に加熱かくはん下、ダウサーム (Dowtherm) (50ml) に参考例1で得られた化合物 (5.0g, 14.04mmol) を少量ずつ加えた。同温度で50分間かくはん後、反応液を冷やし、エーテルを加えて、析出した固体をろ取り再度エーテルで洗浄した。得られた粉末をエタノールから再結晶して無色結晶 (2.89g, 66%) を得た。mp > 250℃。

【0054】参考例3

1,4-ジヒドロ-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-6-メチル-7-ブロモ-4-オキシキノリン-3-カルボン酸エチルエステルの製造: 参考例2で得られた化合物 (2.89g, 9.32mmol) のジメチルホルムア

10

20

30

40

50

ミド (120ml) 溶液に炭酸カリウム (1.54 g, 11.18mmol) およびヨウ化カリウム (0.773 g, 4.66mmol) を加え、攪拌しながら 2,6-ジフルオロベンジルクロリド (1.82 g, 11.18mmol) を滴下した。反応液を 50℃ で 2 時間かくはん後、反応液を濃縮して得られる残さをジクロロメタンと水とに分配した。水層をジクロロメタンで抽出し、抽出液をあわせて食塩水で洗浄し乾燥 (MgSO₄) 後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して無色固体を得、クロロホルム-エーテルから再結晶して無色結晶 (3.0 g, 73%) を得た。

m. p. 199-200℃。

【0055】実施例1

1,4-ジヒドロ-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-6-メチル-7-(4-プロピオニルアミノフェニル)-4-オキシキノリン-3-カルボン酸エチルエステルの製造：参考例3で得られた化合物 (1.0 g, 2.29mmol) のジメトキシエタン (50ml) 溶液に、アルゴン気流下 2M 炭酸ナトリウム水溶液 (5.73ml, 11.45mmol)、4-プロピオニルアミノフェニル硼酸 (0.487 g, 2.52mmol) およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.266 g, 0.23mmol) を加え、5 時間加熱還流した。冷却後反応液をジクロロメタンと水とに分配した。水層をジクロロメタンで抽出し、抽出液を合わせて食塩水で洗浄し乾燥 (MgSO₄) 後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して無色固体を得、クロロホルム-エーテルから再結晶して無色結晶 (0.72 g, 62%) を得た。

m. p. 263-264℃。

【0056】実施例2

6-プロモメチル-1,4-ジヒドロ-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-7-(4-プロピオニルアミノフェニル)-4-オキシキノリン-3-カルボン酸エチルエステルの製造：実施例1で得られた化合物 (0.70 g, 1.39mmol)、N-プロモコハク酸イミド (0.2

6 g, 1.46mmol) および α, α' -アゾビスイソブチロニトリル (0.046 g, 0.18mmol) の 1,2-ジクロロエタン (150ml) 混合物を 5 時間加熱還流した。冷却後不溶物をろ去し、ろ液をクロロホルムで希釈した。有機層を食塩水で洗浄し乾燥 (MgSO₄) 後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して無色固体を得 (0.58 g, 72%)、クロロホルム-エーテルから再結晶して無色結晶 (0.443 g, 55%) を得た。

m. p. 251-253℃。

【0057】実施例3

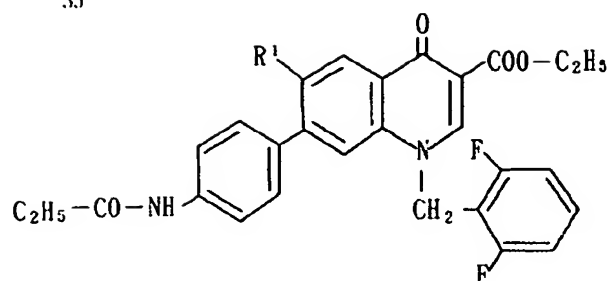
6-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-1,4-ジヒドロ-1-(2,6-ジフルオロベンジル)-7-(4-プロピオニルアミノフェニル)-4-オキシキノリン-3-カルボン酸エチルエステル塩酸塩の製造：実施例2で得られた化合物 (0.42 g, 0.72mmol) のジメチルホルムアミド (80ml) 溶液に、氷冷下、エチルジイソプロピルアミン (0.112 g, 0.86mmol) と N-ベンジル-N-メチルアミン (0.105 g, 0.86mmol) を加えた。室温で 2 時間半かくはんした後、反応液を濃縮して得られる残渣をクロロホルムと飽和重曹水で分配した。水層をクロロホルムで抽出し、有機層を合わせて乾燥 (MgSO₄) 後、溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、無色油状物 (0.46 g, 100%) を得た。この油状物 (0.20 g) のジクロロメタン (20ml) 溶液に、氷冷下、1N エーテル性塩酸 (0.04ml) を加え、同温で 10 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-エタノールから再結晶して、塩酸塩 (0.138 g, 66%) を白色結晶として得た。

m. p. 165-168℃ [塩酸塩]。

【0058】上記実施例1~3に記載した化合物の構造を次の [表1] 示す。

【0059】

【表1】



実施例番号	R ¹
1	メチル
2	ブロモメチル
3	N-ベンジル-N-メチルアミノメチル

【0060】実施例4

実施例3で製造した化合物(100mg)、ラクトース165mg、コーンスターチ25mg、ポリビニールアルコール4mgおよびステアリン酸マグネシウム1mgを用いて、常法により錠剤を製造する。

【0061】実施例5

実施例3で製造した化合物(5g)を注射用蒸留水に溶*

(1) 実施例3で製造した化合物	5g
(2) 乳糖・結晶セルロース(粒)	330g
(3) D-マンニトール	29g
(4) 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	20g
(5) タルク	25g
(6) ヒドロキシプロピルセルロース	50g
(7) アスパルテーム	3g
(8) グリチルリチン酸二カリウム	3g
(9) ヒドロキシプロピルメチルセルロース2910	30g
(10) 酸化チタン	3.5g
(11) 黄色三二酸化鉄	0.5g
(12) 軽質無水ケイ酸	1g

(1)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)および(8)を精製水に懸濁あるいは溶解し、(2)の核粒にコーティングし素細粒を作製する。この素細粒上に(9)～(11)をコーティングしコーティング細粒を作り、(12)と混合して実施例3で製造した化合物細粒1%、500gを製造する。これを500mgずつ分包する。

【0063】試験例1

(1)¹²⁵I-リュープロレリンの調製: 3×10^{-1} Mリュ※

カラム: TSK Gel ODS-80TM (TMは登録商標であることを示す以下同様)
CTR (4.6mm x 10cm)

溶離液: 溶媒A (0.05% TFA)

溶媒B (40% CH₃CN-0.05% TFA)

0分(100%溶媒A) - 3分(100%溶媒A) - 7分(50%

*かし、全量100mlとした。この液を0.22μmのメンブランフィルター(住友電気工業(株)又はザルトリウス社製)を用いて無菌濾過し、洗浄滅菌済バイアルに2mlずつ分注し、これを常法により凍結乾燥し、100mg/バイアルの凍結乾燥注射剤を製造する。

【0062】実施例6

※-プロレリン水溶液10μl、及び0.01mg/mlラクトパーオキシダーゼ10μlをチューブにとり、Na¹²⁵I溶液を10μl(37MBq)に加え、攪拌後、0.001% H₂O₂ 10μlを加えて、室温で20分間反応させた。0.05% TFA溶液を700μl加えて反応を停止し、逆相HPLCにより精製した。HPLCの条件を以下に示す。¹²⁵I-リュープロレリンは保持時間26～27分で溶出された。

溶媒A+50%溶媒B) - 40分(100%溶媒B)

溶出温度: 室温

溶出速度: 1ml/min

【0064】(2)ヒトGnRHレセプターを含有するCHO(チャイニーズハムスター卵巣)細胞膜画分の調製: ヒトGnRHレセプター発現CHO細胞(10'個)を5mM EDTA(エチレンジアミン四酢酸)を添加したリン酸緩衝生理食塩水(PBS-EDTA)に浮遊させ、100xgで5分間遠心した。細胞のペレットに細胞用ホモジネートバッファー(10mM NaHCO₃、5mM EDTA、pH7.5)を10ml加え、ポリトロンホモナイザーを用いてホモジネートした。400xgで15分遠心し、上清を超遠心管に取り100,000xgで1時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を2mlのアッセイバッファーに懸濁し、100,000xgで1時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び20mlのアッセイバッファーに懸濁し、分注して、-80℃で保存し、使用の都度解凍して用いた。

(3)¹²⁵I-リュープロレリン結合阻害率の測定: 上記(2)項で調製したヒトの膜画分をアッセイバッファーで希釈して、200μg/mlとし、チューブに188μlずつ分注した。60%のDMSOに溶解した2mMの化合物2μlと、38nMの¹²⁵I-リュープロレリン10μlとを同時に添加した。最大結合量を測定するために、60%のDMSO2μlと、38nMの¹²⁵I-リュープロレリン10μlとを添加した反応液を調製した。また、非特異的結合量を測定するために、60%のDMSOに溶解した100μMのリュープロレリン2μlと、38nMの¹²⁵I-リュープロレリン10μlとを添加した反応液も同時に調製した。25℃で60分反応させた。反応後、ポリエチレンイミン処理したワットマングラスフィルター(GF-F)を用いて反応液を吸引ろ過した。ろ過後、γ-カウンターを用いてろ紙に残った¹²⁵I-リュープロレリンの放射活性を測定した。

【0065】次式:

$$(TB - SB) / (TB - NSB) \times 100$$

(式中、SB:被検化合物を加えたときの放射活性、TB:最大結合放射活性、NSB:非特異結合放射活性を示す。)を計算して、被検化合物の結合阻害率(%)を求め、次いで、被検化合物の濃度を変化させて阻害率を求め、50%結合を阻害する被検化合物の濃度(IC₅₀値)をHillプロットより算出した。上記実施例3で得られた化合物を被検化合物として、上記の測定法で測定して得られたIC₅₀値を次の〔表2〕に示す。

【0066】

〔表2〕

¹²⁵I-リュープロレリン結合阻害活性

被検化合物	IC ₅₀ 値(nM) ヒトGnRHレセプター
実施例3の化合物	50

【0067】

【発明の効果】本発明化合物は、優れた性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗作用を有する。また、経口吸収性が良く、安定性に優れている。従って、例えばホルモン依存性疾患の予防又は治療剤として用いることができる。具体的には、例えば医薬として性ホルモン依存性ガン(例、前立腺ガン、子宮ガン、乳ガン、下垂体腫瘍等)、前立腺肥大症、子宮筋腫、子宮内膜症、思春期早発症、無月経症候群、多房性卵巣症候群、ニキビなどの予防または治療剤として、あるいは妊娠調節剤(例、避妊剤等)、不妊症治療剤、月経調節剤として有効であり、さらに、畜産分野で、動物の発情の調節、食肉用の肉質の改善、動物の成長調節、水産分野において魚類の産卵促進剤としても有効である。

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

Eng. Trans

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : C07D 215/56, A61K 31/47	A1	(11) International Publication Number: WO 97/14682 (43) International Publication Date: 24 April 1997 (24.04.97)
<p>(21) International Application Number: PCT/JP96/03019</p> <p>(22) International Filing Date: 18 October 1996 (18.10.96)</p> <p>(30) Priority Data: 7/271640 19 October 1995 (19.10.95) JP</p> <p>(71) Applicant (for all designated States except US): TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD. [JP/JP]; 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541 (JP).</p> <p>(72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): FURUYA, Shuichi [JP/JP]; 7-9-603, Kasuga 1-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki 305 (JP). CHOH, Nobuo [JP/JP]; 7-9-502, Kasuga 1-chome, Tsukuba-shi, Ibaraki 305 (JP). SASAKI, Satoshi [JP/JP]; 254-7, Oaza-Ohsuna, Tsukuba-shi, Ibaraki 300-33 (JP).</p> <p>(74) Agents: ASAHINA, Tadao et al.; Osaka Plant of Takeda Chemical Industries, Ltd., 17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 532 (JP).</p>		<p>(81) Designated States: AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO patent (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Published <i>With international search report.</i></p>
<p>(54) Title: QUINOLINE DERIVATIVES AS GNRH ANTAGONISTS</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The present quinoline derivatives of formula (I), wherein R^1 is a group of formula (a) in which R^5 is an aralkyl group, R^6 is an alkyl group, X is an alkylene group, or an alkyl group which may optionally be substituted by halogen, R^2 is an acylaminoaryl group, R^3 is a halogenoaralkyl group, R^4 is a carboxyl group which may optionally be esterified or amidated, or a salt thereof, have gonadotropin-releasing hormone antagonistic activity and are useful as prophyactics or therapeutic agent for the prevention or treatment of several hormone dependent diseases.</p> <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> <div style="margin-left: 20px;"> $\begin{matrix} R^5 \\ R^6 \end{matrix} > N - X - \quad (a)$ </div> </div>		

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AM	Armenia	GB	United Kingdom	MW	Malawi
AT	Austria	GE	Georgia	MX	Mexico
AU	Australia	GN	Guinea	NE	Niger
BB	Barbados	GR	Greece	NL	Netherlands
BE	Belgium	HU	Hungary	NO	Norway
BF	Burkina Faso	IE	Ireland	NZ	New Zealand
BG	Bulgaria	IT	Italy	PL	Poland
BJ	Benin	JP	Japan	PT	Portugal
BR	Brazil	KE	Kenya	RO	Romania
BY	Belarus	KG	Kyrgyzstan	RU	Russian Federation
CA	Canada	KP	Democratic People's Republic of Korea	SD	Sudan
CF	Central African Republic	KR	Republic of Korea	SE	Sweden
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapore
CH	Switzerland	LI	Liechtenstein	SI	Slovenia
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovakia
CM	Cameroon	LR	Liberia	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxembourg	SZ	Swaziland
CS	Czechoslovakia	LV	Larvia	TD	Chad
CZ	Czech Republic	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Germany	MD	Republic of Moldova	TJ	Tajikistan
DK	Denmark	MG	Madagascar	TT	Trinidad and Tobago
EE	Estonia	ML	Mali	UA	Ukraine
ES	Spain	MN	Mongolia	UG	Uganda
FI	Finland	MR	Mauritania	US	United States of America
FR	France			UZ	Uzbekistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

DESCRIPTION

QUINOLINE DERIVATIVES AS GNRH ANTAGONISTS

5

Technical Field

The present invention relates to novel quinoline derivatives and salts thereof. The present invention further relates to methods for manufacturing these quinoline derivatives and the salts thereof, and
10 pharmaceutical compositions containing the quinoline derivatives.

Background Art

Secretion of anterior pituitary hormone is
15 controlled by peripheral hormones secreted from target organs for the respective hormones and by secretion-accelerating or -inhibiting hormones from the hypothalamus, which is the upper central organ of the anterior lobe of the pituitary (in this specification, these hormones are collectively called "hypothalamic hormones"). At the present stage, nine kinds of hormones have been confirmed as hypothalamic hormones, including, for example, thyrotropin releasing hormone (TRH) or gonadotropin releasing hormone (GnRH:
20 sometimes called LH-RH (luteinizing hormone releasing hormone)) (cf. Seirigaku 2, compiled by M. Iriku and K Toyama, published by Bunkohdo, pp.610-618, 1986). These hypothalamic hormones are assumed to show their actions via the receptor which is considered to exist
25 in the anterior lobe of the pituitary (cf. ibid), and studies of receptor genes specific to these hormones, including those of humans, have been developed (Receptor Kiso To Rinshô, compiled by H. Imura, et al., published by Asakura Shoten, pp.297-304, 1993).
30 Accordingly, antagonists or agonists specifically and selectively acting on these receptors control the
35

action of hypothalamic hormone and the secretion of anterior pituitary hormone. As a result, they are expected to be useful as prophylactic and therapeutic agents of anterior pituitary hormone dependent diseases.

As compounds having GnRH antagonistic activity, a number of compounds including, for example, derivatives of GnRH such as straight-chain peptides, (US Patent No. 5140009 and No. 5171835), cyclic hexapeptide derivatives [Japanese Patent Application Laid-open No. 61(1986)-191698] or bicyclic peptide derivatives [Journal of medicinal chemistry, Vol.36, pp.3265-3273, 1993] have been disclosed.

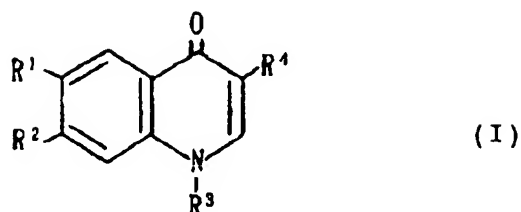
These compounds are, however, all peptides, which leave many problems including, for example, dosage forms, stability of drugs, durability of actions and stability on metabolism. Orally administrable GnRH antagonistic drugs, especially non-peptide ones, which has therapeutic effects as for hormone-dependent cancer, e.g. prostate cancer, and for endometriosis and precocious puberty but not to cause the transient pituitary-gonadotropic action (acute action), are strongly desired.

The object of the invention lies in providing novel quinoline derivatives having excellent gonadotropic hormone releasing hormone antagonistic activity as well as being excellent gonadotropic hormone releasing hormone antagonistic agents.

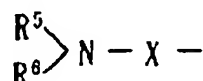
Disclosure of Invention

Thus, the present invention provides

(1) A compound of the formula:

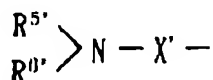


wherein R¹ is a group of the formula:



in which R⁵ is an aralkyl group, R⁶ is an alkyl group, X is an alkylene group, or an alkyl group which may optionally be substituted by halogen, R² is an acylaminoaryl group, R³ is a halogenoaralkyl group, R⁴ is a carboxyl group which may optionally be esterified or amidated, or a salt thereof,

(2) A compound according to the item (1), wherein R¹ is a group of the formula:



wherein R^{5'} is a C₇₋₁₃ aralkyl group, R^{6'} is a C₁₋₆ alkyl, X' is a C₁₋₆ alkylene group, or C₁₋₆ alkyl group which may optionally be substituted by halogen, R² is a C₁₋₆ acyl-amino-C₆₋₁₄ aryl group, R³ is a halogeno-C₇₋₁₃ aralkyl group, R⁴ is a carboxyl group which may optionally be esterified with C₁₋₆ alkyl,

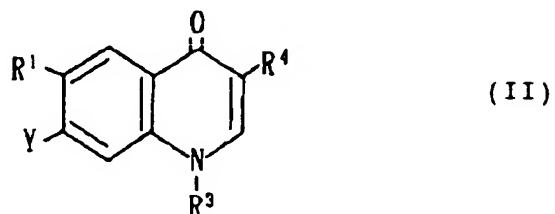
(3) A compound according to the item (2), wherein R¹ is N-C₇₋₁₃ aralkyl-N-C₁₋₆ alkyl-aminomethyl,

(4) A compound according to the item (1), wherein R¹ is N-benzyl-N-methylaminomethyl, R² is propionylaminophenyl, R³ is difluorobenzyl,

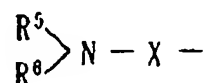
(5) 6-(N-Benzyl-N-methylaminomethyl)-1,4-dihydro-1-(2,6-difluorobenzyl)-7-(4-propionylaminophenyl)-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid or its salt,

(6) A method for producing a compound as defined in the item (1) or its salt, which comprises reacting a compound of the formula:

5

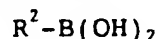


10 wherein Y is halogen, R¹ is a group of the formula



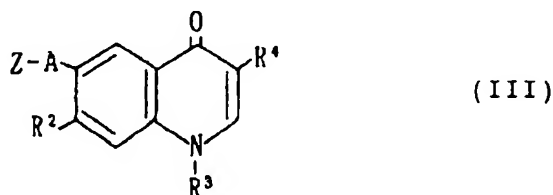
15 wherein R⁵ is an aralkyl group, R⁶ is alkyl group, X is an alkylene group, R³ is a halogenoaralkyl group, R⁴ is a carboxyl group, an ester thereof or an amido thereof, or its salt,

with an aryl borric acid derivative of the formula:



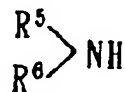
20 wherein R² is an acylaminoaryl group, or reacting a compound of the formula:

25



25 wherein Z is a leaving group, A is an alkylene group and the other groups have the same meaning as defined above, or its salt,

30 with a compound of the formula:



35

wherein R⁵ and R⁶ have the same meaning as defined

above,

(7) A pharmaceutical composition, which comprises a compound as defined in the item (1) and a carrier, excipient or diluent therefor,

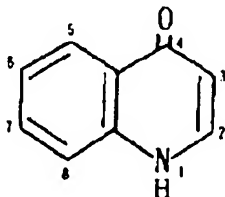
5 (8) A pharmaceutical composition according to the item (7), which is for antagonizing gonadotropin-releasing hormone activity,

(9) A pharmaceutical composition according to the item (8), which is a composition for treating or preventing
10 a sex hormone dependent disease,

(10) A method for treating a mammla suffering from a gonadotropin-releasing hormone derived disorder, which comprises administering an effective amount of a compound as defined in the item (1) to the mammal, and

15 (11) Use of a compound as defined in the item (1) for producing a pharmaceutical composition for antagonizing gonadotropin-releasing hormone activity in a mammal suffering from a sex hormone dependent disease.

The nucleus of the present compound, 4-oxoquinoline, is shown below:
20



25

As the aralkyl group of R^5 in R^1 , C_{7-13} aralkyl is preferable, and the C_{7-13} aralkyl is exemplified by benzyl, phenethyl, biphenylmethyl, benzhydryl. In
30 particular, benzyl is most preferable.

As the alkyl groups R^6 , a C_{1-6} alkyl group is preferable, and the C_{1-6} alkyl group is exemplified by methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl,
35 hexyl. Among them, C_{1-3} alkyl is preferable.

As the alkylene group of X in R^1 and A, C_{1-6}

alkylene is preferable, and C₁₋₆ alkylene is exemplified by methylene, ethylene, propylene, butylene, pentylene, hexylene. Among them, C₁₋₃ alkylene is more preferable.

As the alkyl group in the alkyl group which may optionally be substituted by halogen of R¹, it is exemplified by those mentioned above. As the halogen, mention is made of fluorine, chlorine, bromine and iodine. As the preferred alkyl group which has halogen, mention is made of bromomethyl.

As the acylaminoaryl of R², C₁₋₆ acyl amino-C₆₋₁₄ aryl group is preferable. As examples of the C₁₋₆ acyl, mention is made of formyl, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl. As examples of the C₆₋₁₄ aryl, mention is made of phenyl, naphthyl, anthryl.

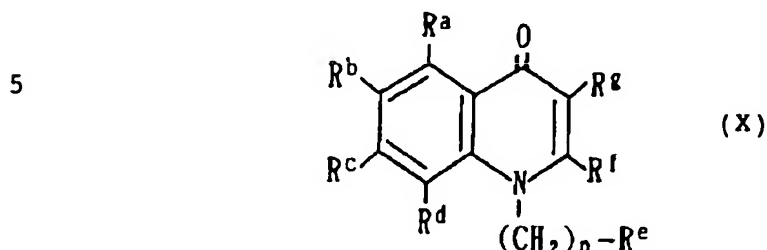
As the halogenoaralkyl of R³, halogeno-C₇₋₁₉ aralkyl is preferable. As the halogen in the halogenoaralkyl, mention is made of fluorine, chlorine, bromine and iodine. As examples of aralkyl in the halogenoaralkyl, mention is made of benzyl, phenethyl, benzhydryl, in particular, benzyl is most preferable.

As the ester in the esterified carboxyl of R⁴, C₁₋₆ alkyl ester is preferable, and examples of it are methylester, ethylester, n-propylester, isopropylester, n-butylester, isobutylester, s-butylester, t-butylester, n-pentylester, isopentylester, neopentylester, n-hexylester. Among them, ethyl ester is most preferable.

The amidated carboxyl of R⁴ is exemplified by carbamoyl, methylcarbamoyl, 2-pyridylcarbamoyl, benzylcarbamoyl, isopropylcarbamoyl.

As the more preferable groups in the compound [I], R¹ is N-benzyl-N-methylaminomethyl, R² is propionylaminophenyl or isobutyrylaminophenyl, R³ is difluorobenzyl, and R⁴ is ethoxycarbonyl.

Furthermore, the present invention provides a quinoline derivative (X) of the formula (X):



10 wherein each of R^a , R^b , R^c , R^d , R^f and R^g are hydrogen or a group bonded through a carbon atom, a nitrogen atom, an oxygen atom or a sulfur atom, R^e denotes an optionally substituted homo- or heterocyclic group,
 15 with the proviso that all of R^a , R^b , R^c , R^d , R^f and R^g are not hydrogen atoms at the same time, which has a gonadotropic hormone releasing hormone antagonistic activity.

20 The group bonded through a carbon atom in the compound (X) includes, for example, (1) a hydrocarbon residue, (2) an acyl group, (3) an carbamoyl group, and (4) a heterocyclic group which bonds through carbon atom of the heterocyclic group. Each of these groups may optionally be substituted. Furthermore, as the
 25 group bonded through a carbon atom, (5) a carboxyl group or, an ester or amide thereof, (6) a cyano group, is mentioned.

30 The ester of carboxyl group includes a group of the formula: $-\text{COO}-R^{11}$, wherein R^{11} is a hydrogen atom, a hydrocarbon residue or a heterocyclic group. Each of these hydrocarbon residue and heterocyclic group may optionally be substituted.

35 The amide of carboxyl group includes a group of the formula; $-\text{CO}-\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, wherein R^{12} is a hydrogen atom, a hydrocarbon residue or an heterocyclic group or a group bonded through a sulfur atom. R^{13} represents a

hydrogen atom or a hydrocarbon residue. R^{12} and R^{13} may form a 5 to 7 membered cyclic amino group together with the neighboring nitrogen atom or a nitrogen-containing heterocyclic group together with a neighboring nitrogen atom. Each of these hydrocarbon residue, heterocyclic group, cyclic amino group, nitrogen-containing heterocyclic group may optionally be substituted.

Examples of the group bonded through nitrogen atom in the compound (X), (1) a nitro group, (2) a group of the formula: $-NR^{14}R^{15}$, wherein R^{14} represents a hydrogen atom, a hydrocarbon residue, a hydrocarbon residue-oxy group, an acyl group, a hydroxyl group, a heterocyclic group, a group of the formula: $-SO_p-R^{16}$, wherein p denotes an integer of 1 or 2, R^{16} represents a hydrocarbon residue; and R^{15} represents a hydrogen atom or a hydrocarbon residue, and the group $-NR^{14}R^{15}$ may form a cyclic amino group. Each of these hydrocarbon residue, hydrocarbon residue-oxy group, acyl group, hydroxyl group, heterocyclic group and cyclic amino group may optionally be substituted.

Examples of the group bonded through an oxygen atom in the compound (X) include a group of the formula: $-O-R^{17}$, wherein R^{17} is a hydrogen atom, a hydrocarbon residue, an acyl group or a heterocyclic group. Each of these hydrocarbon residue, acyl group and heterocyclic group may optionally substituted.

Examples of the group bonded through a sulfur atom in the compound (X) include a group of the formula: $-S(O)_t-R^{18}$, wherein R^{18} is a hydrogen atom, a hydrocarbon residue or a heterocyclic group, and t denotes an integer of 0 to 2. Each of these hydrocarbon residue and heterocyclic group may be optionally substituted.

The hydrocarbon residue in the hydrocarbon residue which may be optionally substituted and the hydrocarbon residue-oxy group which may optionally be substituted,

described above includes a hydrocarbon residue having one to 20 carbon atoms. As examples of the C₁₋₂₀ hydrocarbon residue, mention is made of (1) C₁₋₁₅ alkyl, e.g. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl, tridecyl, tetradecyl, pentadecyl, etc, and among others, with C₁₋₁₀ alkyl or C₁₋₆ alkyl being preferable; (2) C₃₋₁₀ cycloalkyl, e.g. cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl, etc, and among others, with C₃₋₆ cycloalkyl being preferable; (3) C₂₋₁₀ alkenyl, e.g. vinyl, allyl, isopropenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-methylallyl, butadienyl, hexatrienyl, 3-octenyl, etc, and among others, with C₁₋₁₀ alkyl or C₂₋₆ alkenyl being preferable; (4) C₂₋₁₀ alkynyl, e.g. ethynyl, 2-propynyl, isopropynyl, butynyl, t-butynyl, 3-hexynyl, etc, and among others, with C₂₋₆ alkynyl being preferable; (5) C₁₋₁₀ cycloalkenyl, e.g. cyclopropenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, etc, among others, with C₃₋₆ cycloalkenyl being preferable; (6) C₆₋₁₄ aryl e.g. phenyl, 1- or 2-naphthyl, anthryl, phenanthryl, acenaphthyl, anthracenyl, etc., among others, with phenyl and naphthyl being preferable; and (7) C₇₋₂₀ aralkyl, e.g. benzyl, phenethyl, benzhydryl, trityl, etc, and among others, with benzyl and phenethyl being preferable.

The substituents which said hydrocarbon residue may optionally have include (1) halogen, (2) nitro, (3) nitroso, (4) cyano, (5) hydroxyl group which may optionally be substituted by (i) C₁₋₆ alkyl, which may optionally be substituted by hydroxyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₃ alkoxy-C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₃ alkylthio, hydroxy-C₁₋₃ alkoxy, C₁₋₆ alkyl-carbonyl, carboxyl, carbamoyl, C₁₋₆ alkyl-carbamoyl, 5 to 7 membered nitrogen containing heterocyclic group or halogen, (ii) C₁₋₄ acyl, (iii) C₇₋

20 arakyl, which may optionally be substituted by
halogen, C₁₋₃ alkoxy or C₁₋₄ alkyl, (iv) C₆₋₁₄ aryl, which
may optionally be substituted by halogen, (v) C₂₋₆
alkenyl, (vi) C₃₋₇ cycloalkyl, (vii) C₁₋₃ alkoxy-
5 carbonyl, (viii) mono- or di-C₁₋₆ alkyl-amino, (ix) C₇₋₆
alkenyl-amino, (x) C₁₋₃ alkoxy-carbonyl, (xi) C₁₋₆ alkyl-
carbonyl, (xii) C₃₋₆ cycloalkyl-oxycarbonyl or (xiii)
trifluorosulfonyl, (6) a group of the formula: -S(O)^f-
R²¹, wherein f is an integer of 0 to 2, R²¹ represents a
10 hydrogen atom or a hydrocarbon residue which may
optionally be substituted, the hydrocarbon residue has
the same meaning as defined above, among others, C₁₋₂₀
alkyl especially C₁₋₆ alkyl, C₆₋₁₄ aryl, C₇₋₂₀ aralkyl are
preferable, and as examples of the substituent to the
15 hydrocarbon residue, mention is made of halogen, nitro,
cyano, hydroxy, oxo, thioxo, carboxyl, cyano-C₆₋₁₄ aryl,
halogeno-C₆₋₁₄ aryl, etc, (7) an optionally substituted
amino group, which is represented by the formula: -
NR²²R²³, wherein each of R²² and R²³ are hydrogen, C₁₋₆
20 alkyl, C₁₋₆ acyl or a 5 to 8 membered heterocyclic group
which is mentioned above or a group bonded through
nitrogen atom as described above, (8) a group of the
formula: -CO-R²⁴ wherein R²⁴ denotes (i) hydrogen, (ii)
hydroxyl, (iii) C₁₋₁₀ alkyl, (iv) C₁₋₆ alkoxy which may
25 be substituted with C₆₋₁₄ aryl which may optionally be
substituted with halogen or nitro, (v) C₃₋₆ cycloalkyl,
(vi) C₆₋₁₄ aryl, (vii) C₆₋₁₄ aryloxy, (viii) C₇₋₂₀ aralkyl,
(ix) an optionally substituted amino group which is
defined (7) above or (x) an optionally substituted 5-
30 to 8-membered heterocyclic group which is mentioned
below, especially, C₁₋₁₀ acyl is preferable, (9) a 5-
through 8-membered heterocyclic group containing 1-4
hetero-atom(s) selected from oxygen (O), sulfur (S) and
nitrogen (N) as ring members, the heterocyclic group
35 being optionally substituted by (i) halogen, (ii) C₁₋₆

alkyl, (iii) C_{1-3} alkoxy, (iv) C_{1-4} alkylthio, (v) phenoxy which may optionally be substituted by a halogen, (10) sulfo, (11) C_{6-14} aryl, e.g. phenyl, naphthyl, anthryl, phenanthryl, acenaphthyl, anthracenyl, etc, which may optionally be substituted with one to 4 of (a) hydroxyl, (b) amino, (c) mono- or di- C_{1-6} alkylamino, e.g. methylamino, ethylamino, propylamino, dimethylamino, diethylamino, etc, (d) C_{1-6} alkoxy, e.g. methoxy, ethoxy, propoxy, hexyloxy, etc or (e) halogen, (12) C_{3-7} cycloalkyl, (13) C_{1-6} alkylenedioxy, e.g. methylenedioxy, ethylenedioxy, propylenedioxy, 2,2-dimethylenedioxy, etc, (14) oxo, (15) thioxo, (16) C_{2-6} alkynyl, (17) C_{3-10} cycloalkyl, (18) C_{2-10} alkenyl, e.g. vinyl, allyl, isopropenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, butadienyl, hexatrienyl, etc., and among others, C_{2-6} alkenyl is preferable, (19) C_{7-20} aralkyl, which has the same meaning as defined above, (21) amidino, and (22) azido.

The above substituents may further have substituents. Such substituents includes (1) hydroxy, (2) amino, (3) mono- or di- C_{1-4} alkyl-amino (e.g. methylamino, ethylamino, propylamino, dimethylamino, diethylamino, etc), (4) C_{1-4} alkoxy (e.g. methoxy, ethoxy, propoxy, etc), (5) halogen and (6) nitro. The number of the substituents is preferably 1 to 4, and more preferably 1 to 2.

When the above optionally substituted hydrocarbon residue is cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl or aralkyl, each of the group may have one to three of C_{1-6} alkyl, e.g. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, as a substituent. The C_{1-6} alkyl group may further be substituted by one to three of hydroxy, oxo, C_{1-3} alkoxy, e.g. methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, C_{1-3} alkylthio, halogen or carbamoyl.

As examples of the substituted alkyl, mention is

made of (1) formyl, i.e. methyl is substituted by oxo,
(2) carboxyl, i.e. methyl is substituted by oxo and
hydroxy, (3) C₁₋₆ alkoxy-carbonyl, i.e. methyl is
substituted by oxo and alkoxy, e.g. methoxycarbonyl,
ethoxycarbonyl, t-butoxycarbonyl, (4) hydroxy-C₁₋₆
alkyl, e.g. hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl,
hydroxybutyl, (5) C₁₋₃ alkoxy-C₁₋₆ alkyl, e.g.
methoxymethyl, ethoxyethyl, ethoxybutyl, propoxymethyl,
propoxyhexyl.

10 In the above optionally substituted hydrocarbon
residue, the number of the substituent(s) is preferably
1 to 6, more preferably 1 to 5, still more preferably 1
to 3 and most preferably 1 to 2. The number of the
substituent(s) which is substituted on the substituent
15 is preferably 1 to 3, more preferably 1 or 2.

As the acyl group in the optionally substituted
acyl group, mention is made of an acyl group which is
derived from C₁₋₂₄ aliphatic carboxylic acid.

Further examples of the acyl group include formyl,
20 C₁₋₆ alkyl-carbonyl (e.g. acetyl, ethylcarbonyl,
propylcarbonyl, tert-propylcarbonyl), C₁₋₆
alkoxycarbonyl (e.g. methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl,
t-butoxycarbonyl), C₆₋₁₄ aryl-carbonyl (e.g. benzoyl),
C₆₋₁₄ aryloxy-carbonyl (e.g. phenoxycarbonyl), C₇₋₁₅
25 aralkyl-carbonyl (e.g. benzylcarbonyl), and C₇₋₁₉
aralkyloxy-carbonyl (e.g. benzyloxy carbonyl). Among
others, C₁₋₁₀ acyl is preferable. As substituents in
the optionally substituted acyl, mention is made of
those in the optionally substituted hydrocarbon
30 residue. The substituents on the C₁₋₁₀ acyl group are
the same as those on the hydrocarbon residue.

Examples of the optionally substituted carbamoyl
group include a carbamoyl group which may optionally be
substituted by a C₁₋₂₀ hydrocarbon residue. As the C₁₋₂₀
35 hydrocarbon residue, mention is made of those described

hereinbefore. Concrete examples of the substituted carbamoyl include mono- or di-C₁₋₁₅ alkyl-carbamoyl, e.g. methylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, hexylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, methylethylcarbamoyl. The
5 substituents on the carbamoyl group are the same as those on the hydrocarbon residue.

As the heterocyclic group in the optionally substituted heterocyclic group which bonds with the constitutive carbon atom, mention are made of 5 to 8
10 membered heterocyclic groups which have one to 4 hetero atoms selected from an oxygen atom, sulfur atom and nitrogen atom than carbon atom; and two ring or three ring condensed-ring heterocyclic groups composed of the above heterocyclic group and other ring groups.

15 Examples of the heterocyclic ring groups include (1) 5-membered cyclic groups containing, besides the carbon atom, 1 to 4 hetero-atoms selected from oxygen atom, sulfur atom and nitrogen atom, such as thienyl, furyl, pyrrolyl, pyrrolinyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, imidazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, furazanyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, triazinyl, triazolidinyl, and 1H- or 2H-tetrazolyl; (2)
20 6-membered cyclic groups containing, besides, carbon atom, 1 to 4 hetero-atoms selected from an oxygen atom, sulfur atom and nitrogen atom, as exemplified by pyridyl, pyrimidinyl, thiomorpholinyl, morpholinyl, triazinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, pyranyl, thiopyranyl, 1,4-oxadiazolyl, 1,4-thiazinyl, 1,3-thiazinyl, triazinyl, oxotriazinyl, pyridazinyl and pyrazinyl. (3) bicyclic or tricyclic condensed ring groups containing, besides carbon atom, 1 to 4 hetero-atoms selected from oxygen atom, sulfur atom and
25 30 nitrogen atom, as exemplified by benzofuryl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, tetrazolo[1,5-

b]pyridazinyl, triazolo[4,5-b]pyridazinyl, benzoimidazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolyl, phthaladiny, quinazolinyl, quinoxalinyl, indolidinyl, indolyl, quinolidinyl, 1,8-naphthylidinyl, purinyl, 5 pteridinyl, dibenzofuranyl, carbazolyl, acridinyl, phenanthridinyl, chromanyl, benzoxadinyl, phenazinyl, phenothiazinyl and phenoxazinyl.

Examples of the substituents, which the heterocyclic group may have include (1) C₁₋₆ alkyl, (2) 10 C₂₋₆ alkenyl, (3) C₂₋₆ alkynyl, (4) C₃₋₆ cycloalkyl, (5) C₅₋₇ cycloalkenyl, (6) C₇₋₁₁ aralkyl, (7) C₆₋₁₄ aryl, (8) C₁₋₆ alkoxy, (9) C₆₋₁₄ aryloxy (e.g. phenoxy), (10) C₁₋₆ alkanoyl, e.g. formyl, acetyl, propionyl, n-butyryl and isobutyryl, (11) C₆₋₁₄ aryl-carbonyl, e.g. benzoyl, (12) 15 C₁₋₆ alkanoyloxy, e.g. formyloxy, acetyloxy, propionyloxy, n-butyryloxy and iso-butyryloxy, (13) C₆₋₁₄ aryl-carbonyloxy, e.g. benzoyloxy, (14) carboxyl, (15) C₁₋₆ alkoxy-carbonyl, e.g. methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, n-propoxycarbonyl, iso-propoxycarbonyl, 20 n-butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl and tert-butoxycarbonyl, (16) carbamoyl, (17) N-mono-C₁₋₄ alkylcarbamoyl, e.g. N-methylcarbamoyl, N-ethylcarbamoyl, N-propylcarbamoyl, N-isopropylcarbamoyl and N-butylcarbamoyl, (18) N,N-di-C₁₋₄ alkylcarbamoyl, 25 e.g. N,N-dimethylcarbamoyl, N,N-diethylcarbamoyl, N,N-dipropylcarbamoyl and N,N-dibutylcarbamoyl, (19) cyclic aminocarbonyl, e.g. 1-aziridinylcarbonyl, 1-azetidiny, 1-pyrrolidinylcarbonyl, 1-piperidinylcarbonyl, N-methylpiperazinylcarbonyl and morpholinocarbonyl, (20) halogen, (21) mono- or tri- 30 halogeno-C₁₋₄ alkyl, e.g. chloromethyl, dichloromethyl, trifluoromethyl and trifluoroethyl, (22) oxo, (23) amidino, (24) imino, (25) amino, (26) mono- or di C₁₋₄ alkylamino, e.g. methylamino, ethylamino, propylamino, 35 isopropylamino, butylamino, dimethylamino,

diethylamino, dipropylamino, diisopropylamino and
dibutylamino, (27) 3- to 6-membered cyclic amino group
containing, besides the carbon atom and one nitrogen
atom, 1 to 3 hetero-atoms selected from oxygen atom,
5 sulfur atom and nitrogen atom, e.g. aziridinyl,
azetidiny, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolyl,
imidazolyl, pyrazolyl, imidazolidinyl, piperidino,
morpholino, dihydropyridyl, N-methylpiperazinyl and N-
ethylpiperazinyl, (28) C₁₋₆ alkanoylamino, e.g.
10 formamido, acetamido, trifluoroacetamido,
propionylamido, butyrylamido and isobutyrylamido, (29)
benzamido, (30) carbamoylamino, (31) N- C₁₋₄
alkylcarbamoylamino, e.g. N-methylcarbamoylamino, N-
ethylcarbamoylamino, N-propylcarbamoylamino, N-
15 isopropylcarbamoylamino and N-butylcarbamoylamino, (32)
N,N-di-C₁₋₄ alkylcarbamoylamino, e.g. N,N-
dimethylcarbamoylamino, N,N-diethylcarbamoylamino, N,N-
dipropylcarbamoylamino and N,N-dibutylcarbamoylamino,
(33) C₁₋₃ alkylenedioxy, e.g. methylenedioxy and
20 ethylenedioxy, (34) -B(OH)₂, (35) hydroxyl, (36) epoxy
(-O-), (37) nitro, (38) cyano, (39) mercapto, (40)
sulfo, (41) sulfinio, (42) phosphono, (43)
dihydroxyboryl, (44) sulfamoyl, (45) C₁₋₆
alkylsulfamoyl, e.g. N-methylsulfamoyl, N-
25 ethylsulfamoyl, N-propylsulfamoyl, N-isopropylsulfamoyl
and N-butylsulfamoyl, (46) di-C₁₋₆ alkylsulfamoyl, e.g.
N,N-dimethylsulfamoyl, N,N-diethylsulfamoyl, N,N-
dipropylsulfamoyl and N,N-dibutylsulfamoyl, (47) C₁₋₆
alkylthio, e.g. methylthio, ethylthio, propylthio,
30 isopropylthio, n-butylthio, sec-butylthio and tert-
butylthio, (48) phenylthio, (49) C₁₋₆ alkylsulfinyl,
e.g. methylsulfinyl, ethylsulfinyl, propylsulfinyl and
butylsulfinyl, (50) phenylsulfinyl, (51) C₁₋₆
alkylsulfonyl, e.g. methylsulfonyl, ethylsulfonyl,
35 propylsulfonyl and butylsulfonyl, and (52)

phenylsulfonyl. The number of the substituents ranges from 1 to 6, preferably 1 to 3.

Examples of the above-mentioned optionally substituted heterocyclic groups which bind through a carbon atom include 5- to 8-membered cyclic groups or condensed ring thereof containing, besides carbon atom, 1 to 4 hetero-atoms such as oxygen atom, sulfur atom and nitrogen atom. Examples of 5-membered cyclic groups containing, besides carbon atom, 1 to 4 hetero-atoms selected from oxygen atom, sulfur atom and nitrogen atom which bond through a carbon atom include 2- or 3-thienyl, 2- or 3-furyl, 2- or 3-pyrrolyl, 2-, 4- or 5-oxazolyl, 2-, 4- or 5-thiazolyl, 3-, 4- or 5-pyrazolyl, 2-, 3-pyrrolidinyl, 2-, 4- or 5-imidazolyl, 2-imidazolidinyl, 3, 4- or 5-isoxazolyl, 3-, 4- or 5-isothiazolyl, 3- or 5-(1,2,4-oxadiazolyl), 2-, 5- or 6-(1,3,4-oxadiazolyl), 3- or 5-(1,2,4-thiadiazolyl), 2- or 5-(1,3,4-thiadiazolyl), 4- or 5-(1,2,3-thiadiazolyl), 3- or 4-(1,2,5-thiadiazolyl), 2- or 5-(1,2,3-triazolyl), 3- or 5-(1,2,4-triazolyl), and 5-(1H- or 2H-tetrazolyl). Examples of 6-membered cyclic groups containing, besides, carbon atom, 1 to 4 hetero-atoms selected from oxygen atom, sulfur atom or nitrogen atom which bind through a carbon atom include 2-, 3- or 4-pyridyl, 2-, 4- or 5-pyrimidinyl, 2- or 3-thiomorpholinyl, 2- or 3-morpholinyl, 3- or 6-triazinyl, 2-, 3- or 4-piperidinyl, 2- or 3-piperazinyl, 2- or 3-pyranyl, 2- or 3-thiopyranyl, 2- or 3-(1,4-oxadiazinyl), 2- or 3-(1,4-thiazinyl), 1- or 4-(1,3-thiazinyl), 3- or 6-triazinyl, 3- or 4-pyridazinyl, 2- or 3-pyrazinyl and 3- or 4-pyridazinyl. Examples of bicyclic or tricyclic condensed ring groups containing, besides carbon atom, 1 to 4 hetero-atoms selected from oxygen atom, sulfur atom and nitrogen atom which binds through a carbon atom include benzofuryl, benzothiazolyl, benzoxazolyl,

tetrazolo[1,5-b]pyridazinyl, triazolo[4,5-b]pyridazinyl, benzoimidazolyl, quinolyl, isoquinolyl, cinnolinyl, phthaladinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, indolidinyl, indolyl, quinolidinyl, 1,8-naphthylidinyl, purinyl, pteridinyl, dibenzofuranyl, carbazolyl, acridinyl, phenathridinyl, chromanyl, benzoxadinyl, phenazinyl, phenothiazinyl and phenoxazinyl. The substituents on the heterocyclic groups which bond through a carbon atom are the same as those on the heterocyclic group above-mentioned.

As examples of the 5 to 7 membered cyclic amino groups containing nitrogen atom, i.e. cyclic amino group or nitrogen atom-containing heterocyclic group, mention is made of pyrrolidinyl, pyrrolinyl, pyrrolyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,3-triazolidinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,3,4-tetrazolyl, piperidinyl, piperazinyl, azepinyl, hexamethyleneamino, oxazolidino, morpholino, thiazolidino or thiomorpholino. As more preferable cyclic amino groups, mention is made of pyrrolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholino and thiomorpholino.

The cyclic amino groups may be substituted. The examples of the substituents includes (1) C₁₋₆ alkyl, (2) C₆₋₁₄ aryl, (3) C₇₋₁₀ aralkyl, (4) benzhydryl, (5) C₁₋₆ alkyl-carbonyl, (6) C₆₋₁₄ aryl-carbonyl, (7) C₁₋₆ alkoxy-carbonyl. As the preferable substituent, mention is made of C₁₋₆ alkyl, preferably C₁₋₃ alkyl.

Examples of the homocyclic group in the optionally substituted homocyclic groups include 3- to 7-membered cyclic hydrocarbon groups consisting of only carbon atoms, for example, C₆₋₁₀ aryl, e.g. phenyl, naphthyl; C₃₋₇ cycloalkyl, e.g. cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl; and C₃₋₇ cycloalkenyl, e.g. cyclopropenyl, cyclobutenyl,

cyclopentenyl, cyclohexenyl and cycloheptenyl.

Examples of the substituents which the said homocyclic groups may have, include (1) C₁₋₁₅ alkyl and, among others, C₁₋₆ alkyl being preferable which may
5 optionally be substituted by a halogen, (2) C₃₋₁₀ cycloalkyl, (3) C₂₋₁₀ alkenyl, (4) C₂₋₁₀ alkynyl, (5) C₁₋₁₀ cycloalkyl, (6) C₆₋₁₀ aryl, (7) C₇₋₂₀ aralkyl, (8) nitro, (9) hydroxyl, (10) mercapto, (11) oxo, (12) thioxo, (13) cyano, (14) carbamoyl, (15) carboxyl, (16) C₁₋₆
10 alkoxy-carbonyl, e.g. methoxycarbonyl and ethoxycarbonyl, (17) sulfo, (18) halogen, (19) C₁₋₆ alkoxy, (20) C₆₋₁₀ aryloxy, e.g. phenoxy, (21) C₁₋₆ acyloxy, e.g. acetoxy, propionyloxy, (22) C₁₋₆ alkylthio, e.g. methylthio, ethylthio, n-propylthio, (23) C₆₋₁₀
15 arylthio, e.g. phenylthio, (24) C₁₋₆ alkylsulfinyl, e.g. methylsulfinyl and ethylsulfinyl, (25) C₆₋₁₀ arylsulfinyl, e.g. phenylsulfinyl, (26) C₁₋₆ alkylsulfonyl, e.g. methylsulfonyl and ethylsulfonyl, (27) C₆₋₁₀ arylsulfonyl, e.g. phenylsulfonyl, (28)
20 amino, (29) C₁₋₆ acylamino, e.g. acetylamino and propylamino, (30) mono- or di- C₁₋₄ alkylamino, e.g. methylamino, ethylamino, n-propylamino, isopropylamino, n-butylamino, dimethylamino and diethylamino, (31) C₁₋₈
25 cycloalkylamino, e.g. cyclopropylamino, cyclobutylamino, cyclopentylamino and cyclohexylamino, (32) C₆₋₁₀ arylamino, e.g. anilino, (33) C₁₋₆ alkanoyl, e.g. formyl, acetyl and hexanoyl, (34) C₁₋₆ alkanoyl-oxy, e.g. acetoxy, propionyloxy, (35) C₆₋₁₀ aryl-
30 carbonyl, e.g. benzoyl, and (36) 5- to 6-membered heterocyclic group containing, besides carbon atom, 1 to 4 hetero-atoms selected from oxygen, sulfur and nitrogen, e.g. 2- or 3-thienyl, 2- or 3-furyl, 3-, 4- or 5-pyrazolyl, 2-, 4- or 5-thiazolyl, 3-, 4- or 5-
35 isothiazolyl, 2-, 4- or 5-oxazolyl, 3-, 4- or 5-

isoxazolyl, 2-, 4- or 5-imidazolyl, 1,2,3- or 1,2,4-triazolyl, 1H or 2H-tetrazolyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, 2-, 4- or 5-pyrimidyl, 3- or 4-pyridazinyl, quinolyl, isoquinolyl and indolyl. The number of substituents
5 ranges from 1 to 6, preferably from 1 to 3, more preferably from 1 to 2.

In the compound (X), as preferred group bonded through a carbon atom, mention is made of an optionally substituted C₁₋₂₀ hydrocarbon residue, especially, an
10 optionally substituted C₁₋₁₀ alkyl group, an optionally substituted C₁₋₆ alkyl group or optionally substituted C₆₋₁₄ aryl group. As substituent in the optionally substituted C₁₋₂₀ hydrocarbon residue, mention is made of (1) halogen, (2) nitro, (3) cyano, (4) an optionally
15 substituted amino, (5) an optionally substituted hydroxyl group, (6) an optionally substituted carbamoyl, (7) an optionally substituted carboxyl, (8) an optionally substituted alkenyl, (9) acyl, (10) a group of the formula: -S(O)t-R²⁰ (wherein t denotes an
20 integer of 0 to 2, and R⁶ is a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon residue.)

As the preferable example of optionally substituted homo-cyclic group, mention is made of an optionally substituted C₆₋₁₄ aryl group.

25 The substituents in the optionally substituted homo-cyclic group, mention is made of (1) halogen, (2) nitro, (3) an optionally substituted hydroxyl group, (4) a group of the formula: -S(O)t-R²⁰, wherein t denotes an integer of 0 to 2, and R²⁰ is a hydrogen
30 atom or an optionally substituted hydrocarbon residue, or a C₁₋₁₀ hydrocarbon residue.

As the preferable example of the heterocyclic group in the optionally substituted heterocyclic group, mention is made of an optionally substituted 5- to 8-
35 membered heterocyclic group, especially an optionally

substituted 3- to 5-membered heterocyclic group having at least one nitrogen atom in a ring.

Preferred examples of the substituent to the heterocyclic group are (1) halogen, (2) nitro, (3) an optionally substituted hydroxyl group, (4) a group of the formula: $-S(O)_t-R^{20}$ (wherein t denotes an integer of 0 to 2, and R^{20} is a hydrogen atom or an optionally substituted hydrocarbon residue.), (5) an optionally substituted amino, or (6) a C_{1-10} hydrocarbon residue.

In the formula (X), n is preferably 1.

In the above definitions, as the examples of halogen, mention is made of fluorine, chlorine, bromine, iodine.

As examples of C_{1-6} alkyl, mention is made of methyl, ethyl, n -propyl, isopropyl, n -butyl, isobutyl, s -butyl, t -butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl.

C_{1-4} alkyl is exemplified by methyl, ethyl, n -propyl, isopropyl, n -butyl, isobutyl, t -butyl. C_{1-3} alkyl is exemplified by methyl, ethyl, n -propyl, isopropyl.

As examples of C_{2-10} alkenyl, mention is made of vinyl, allyl, 2-methylallyl, isopropenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, butadienyl, hexatrienyl, 3-octenyl. Examples of C_{2-6} alkenyl are vinyl, allyl, isopropenyl, butenyl and hexatrienyl. Examples of C_{2-4} alkenyl are vinyl, allyl, isopropenyl and butenyl.

As example of the C_{2-10} alkynyl, mention is made of ethyl, 1-propynyl, 2-propynyl, propargyl, and 3-hexynyl. C_{2-6} alkynyl and C_{2-4} alkynyl is exemplified by ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl.

C_{3-10} cycloalkyl is exemplified by cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl. C_{3-8} cycloalkyl is exemplified by cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl. C_{3-7} cycloalkyl is exemplified

by cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl. C₃₋₆ cycloalkyl is exemplified by cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl.

5 Examples of C₃₋₇ cycloalkenyl are cyclopropenyl, cyclobutenyl, cyclopentenyl, cyclohexenyl, cyclohexenyl, and examples of C₅₋₇ cycloalkenyl are cyclopentyl, cyclohexenyl.

C₆₋₁₄ aryl is exemplified by phenyl, naphthyl, anthryl, phenanthryl, acenaphthyl, anthracenyl.
10 Examples of C₆₋₁₀ aryl are phenyl and naphthyl. Especially phenyl is most preferable.

C₇₋₂₀ aralkyl are C₇₋₁₉ aralkyl are exemplified by benzyl and phenethyl, benzhydryl, trithyl. C₇₋₁₅ aralkyl are benzyl, phenethyl, benzhydryl. Examples of
15 C₇₋₁₁ aralkyl and C₇₋₁₀ aralkyl are benzyl, α -methylkenyl and phenethyl.

C₁₋₆ alkoxy is exemplified by methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, s-butoxy, t-butoxy, pentyloxy, isopentyloxy, neopentyloxy,
20 hexyloxy, C₁₋₄ alkoxy is exemplified by methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, s-butoxy, t-butoxy. C₁₋₃ alkoxy is exemplified by methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy.

C₁₋₆ acyl is exemplified by a C₁₋₆ alkanoyl group of the formula: -CO-R²⁵, wherein R²⁵ is hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, s-butyl, t-butyl, pentyl.
25

C₁₋₄ acyl is exemplified by a C₁₋₄ alkanoyl of the formula: -CO-R^{25'}, wherein R^{25'} is hydrogen, methyl, ethyl, propyl, isopropyl.
30

Preferable five to seven-membered heterocyclic groups which contain 1 to 4 heteroatoms of oxygen, sulfur or nitrogen are exemplified by thienyl, furyl, pyrrolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl,
35

furazanyl, tetrahydrofuryl, pyridyl, pyrimidinyl,
pyridazynyl, oxadiazolyl, tetrahydropyranyl,
morpholinyl, thiomorpholinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl,
pyrazolidinyl, pyrazolinyl, imidazolidinyl,
5 imidazolinyl, imidazolyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,3-
triazolidinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,3,4-tetrazolyl,
piperidinyl, piperazinyl, hexamethyleneaminyl,
oxazolidinyl or thiazolidinyl. As more preferable
heterocyclic groups, mention is made of 5 to 6 membered
10 heterocyclic groups. In particular, pyrrolidinyl,
pyrazolinyl, pyrazolyl, piperidinyl, piperazinyl,
morpholinyl and thiomorpholinyl are preferable.

The present compound [I], [X] and its salt can be
produced easily by per se known methods, as exemplified
15 by the following procedures.

In the following production methods,
 R^I denotes a hydrogen atom or R^a , R^{II} denotes R^1 or R^b ,
 R^{III} denotes R^2 or R^c , R^{IV} denotes R^3 or R^e , R^V denotes R^4
or R^d , respectively.

20 As the leaving group shown by X, mention is made
of, for example, a group which is potentially
substituted by a nucleophilic reagent such as a
hydrocarbon residue having a hetero atom (e.g. an
oxygen atom, a sulfur atom, a nitrogen atom) being
25 negatively charged. The preferable examples of the
leaving group include halogen, e.g. iodine, bromine
chlorine, alkanoyloxy, e.g. acetoxy, alkylsulfonyloxy,
e.g. methanesulfonyloxy, alkyl-arylsulfonyloxy, e.g. p-
toluenesulfonyloxy.

30 Production Method 1:

To a solution of 3-halogenated aniline derivative
(i) is added an equivalent mole to a small excess
amount of ethoxymethylene melonic acid diethylester,
the mixture is stirred for one to 4 hours at a
35 temperature of 100°C to 150°C to give an additive form
(ii). The additive form (ii) is dissolved stepwise in

an appropriate solvent, e.g. polyphosphoric acid, polyphosphoric acid ester (PPE), Dowtherm, the mixture is stirred at room temperature to heating to give a quinoline derivative (iii). The derivative (iii) is
5 dissolved in an appropriate solvent, i.e. one which does not adversely affect the reaction, e.g. dimethylformamide, dichloromethane, tetrahydrofuran, ethylether, dioxane, acetone.

To the solution is added one equivalent to a small
10 excess amount of a base, e.g. potassium carbonate, triethylamine, sodium hydrogen, one equivalent to excess amount of halogens alkyl derivative, e.g. methyl iodide, propyl iodide, benzyl iodide, and the mixture is stirred at a temperature of 0°C to 80°C to give a
15 quinoline derivative (iv).

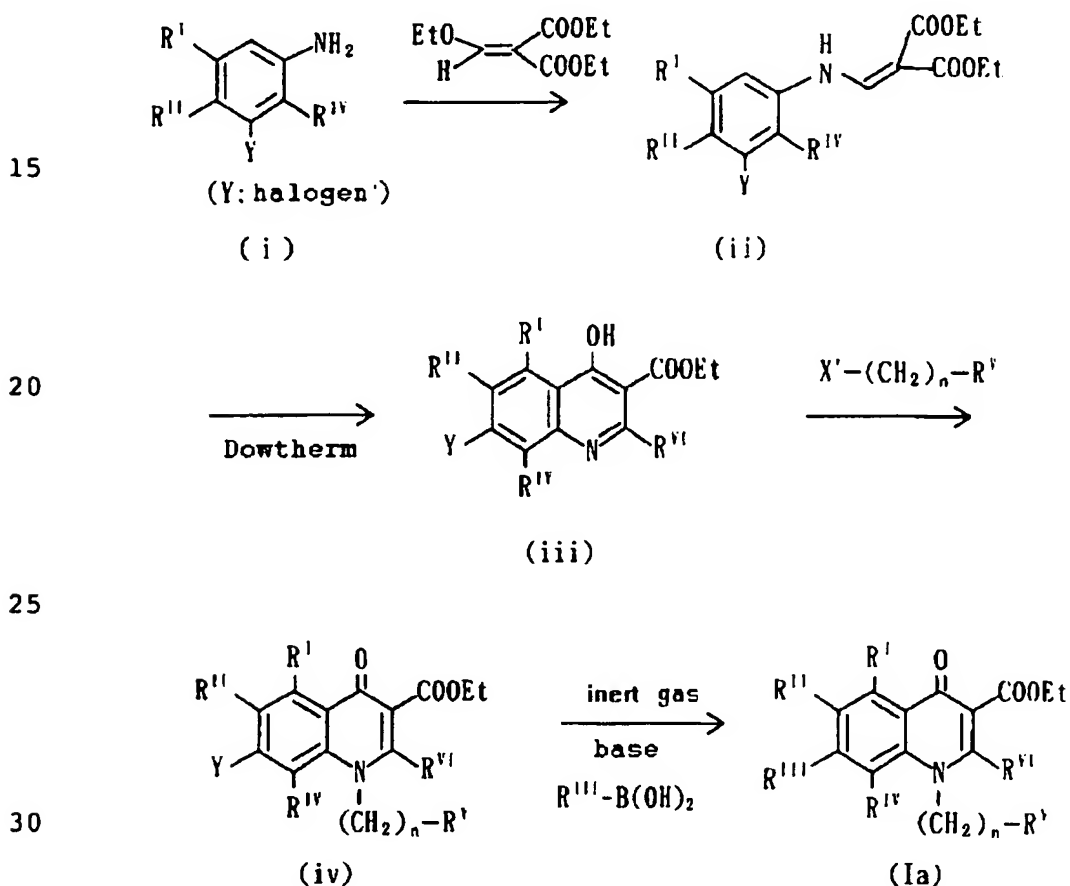
Thus obtained derivative (iv), e.g. the present compound (II), or its salt and an equivalent mole to a small excess amount (about 3 mole) of an aryl boric acid derivative, i.e. $R^{III}-B(OH)_2$, e.g. $R^2-B(OH)_2$, are
20 reacted to give the compound (Ia) shown in the following Scheme 1. The reaction is carried out in an appropriate solvent which does not adversely affect the reaction. As the solvent, mention is made of dimethoxyethane, tetrahydrofuran, dioxane, benzene,
25 toluene, ethylether, dimethylformamide, dimethylacetamide and ethanol. This reaction is carried out in the presence of a base. As the base, mention is made of inorganic base such as sodium carbonate, sodium hydrogencarbonate, potassium
30 carbonate, potassium hydrogencarbonate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, thallium carbonate or an organic base such as triethylamine. In order to proceed the reaction smoothly, a catalytic amount of palladium derivative, e.g. tetrakis(triphenylphosphine)
35 palladium, may be added to the reaction system. It is preferable to carry out the reaction in a stream of an

inert gas, e.g. argon gas, nitrogen gas. The reaction is carried out at room temperature to about 150°C and it is preferable to carry out the reaction under refluxing. The reaction time is about 1 to 12 hours.

5 This reaction gives the desired product (Ia).

The foregoing methods are shown in Scheme 1. In Scheme 1, Et denotes ethyl, Y denote halogen, whose examples are the same as above, and the other groups have the same meaning as defined above.

10 Scheme 1



Production Method 2:

35 Exchange the group at 6-position:

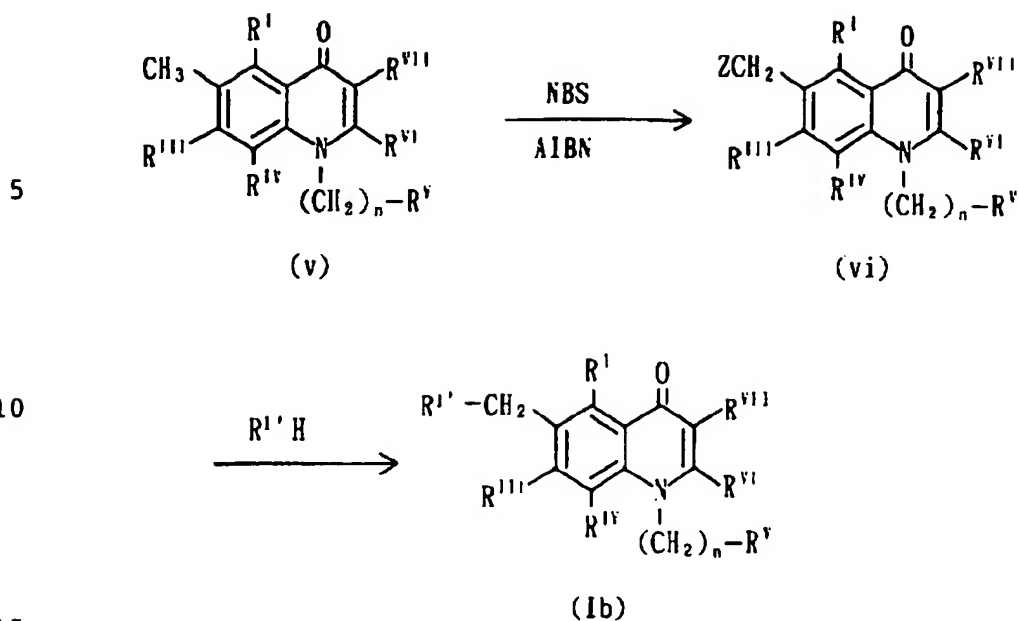
The compound (v) is stirred together with N-

bromosuccinimide (NBS) in an appropriate solvent, e.g. halogenated hydrocarbons such as carbon tetrachloride and chloroform in the presence of α , α' -azobisisobutyronitrile (AIBN), at temperatures ranging
5 from about 30 to 100°C for 0.5 to 6 hours to give a compound (vi).

The compound (vi), e.g. the present compound (III), or its salt is reacted with about equivalent mole of an amine of the formula: $R^{1'}-H$, e.g. the
10 compound shown by the formula: HNR^5R^6 , to produce the compound (Ib). The reaction is carried out in an appropriate solvent which does not adversely affect the reaction. As the solvent, mention is made of amides such as dimethylformamide and dimethylacetamide,
15 nitrils such as acetonitrile, alcohols such as ethanol, furthermore in the reaction dimethoxyethane, tetrahydrofuran, dioxane, dichloromethane, acetonitrile, acetone, ethyl acetate can be used as a solvent. The reaction is carried out in the presence
20 of a base such as tertiary organic amine, e.g. triethylamine, trimethylamine, diisopropylethylamine, N-methylmorpholine. The reaction temperature is normally about 10 to 100°C. The reaction time is about 1 to 10 hours. It is preferable to carry out the
25 reaction under stirring.

This reaction gives the compound (Ib). The production method 2 described above is shown in Scheme 2: In Scheme 2, $R^{1'}$ denotes an optionally substituted amino group, Z is a leaving group X. Other groups have
30 the same meaning as defined above.

Scheme 2



Production Method 3

An anthranilic acid derivative (vii) is stirred at temperatures ranging from about 30 to 110°C together with an equivalent or an excess amount of triphosgene in an appropriate solvent, e.g. ethers such as tetrahydrofuran and 1,4-dioxane, to give an isatoic acid anhydride derivative (viii). Then, a halogenated derivative is stirred at temperatures ranging from about 40 to 130°C in an appropriate solvent, e.g. ethers such as tetrahydrofuran and 1,4-dioxane, aromatic hydrocarbons such as benzene and toluene, amides such as N,N-dimethylformamide and N,N-dimethylacetamide, alkylsulfoxides such as dimethyl sulfoxide, in the presence of a base, e.g. alkali metal carbonate such as potassium carbonate, alkali metal hydride such as sodium hydride and potassium hydride, and alkali metal alkoxide such as potassium-butoxide, to give a substituted derivative (xi). The derivative (xi) is allowed to react with an equivalent or a little excess amount, e.g. about 1.1 to 1.5 equivalent, of a

20

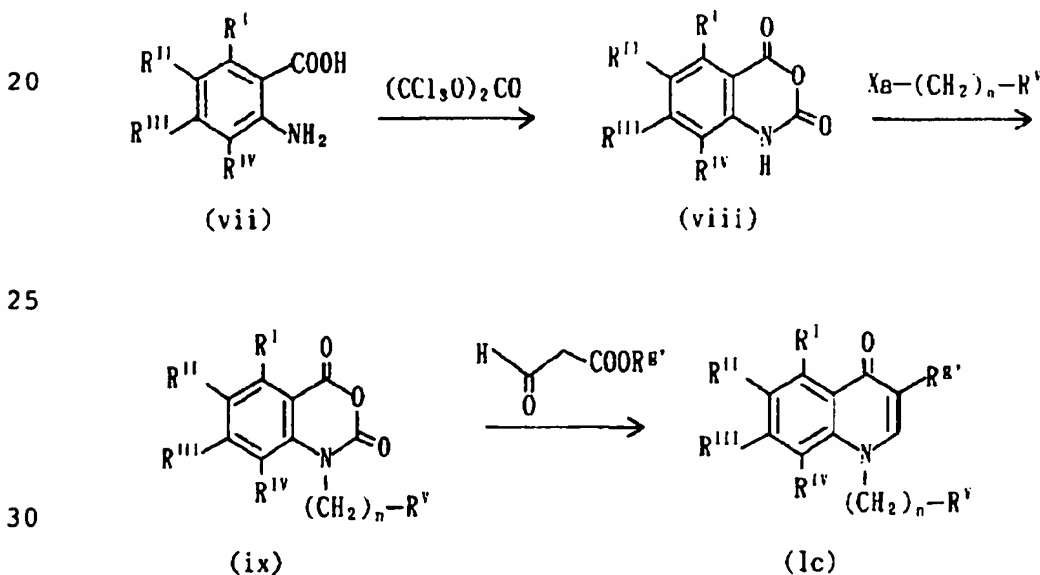
25

30

35

β -keto-acid ester derivative (xiv) relative to the compound at temperatures ranging from 40 to 110°C in an appropriate solvent, e.g. ethers such as tetrahydrofuran and 1,4-dioxane, aromatic hydrocarbons such as benzene and toluene, amides such as N,N-dimethylformamide and N,N-dimethylacetamide, and alkyl sulfoxide such as dimethyl sulfoxide, in the presence of a base, e.g. alkali metal carbonate such as potassium carbonate, alkali metal hydride such as sodium hydride and potassium hydride, and alkali metal alkoxide such as potassium-butoxide, to give the compound (Ic). The foregoing production method 3 is shown in Scheme 3. In Scheme 3, Xa denotes a leaving group especially halogen, and R^{8'} denotes an alkyl group. Other groups have the same meaning as defined above.

Scheme 3



4. Other methods:

The substituents on the compound (I) can be converted to other substituents by per se known and conventional methods. Examples of the methods are

shown below.

- (i) The nitro group as the substituent can be converted to an amino group when the starting compound is dissolved in an appropriate solvent, e.g. ethanol, methanol, and (a) to the solution is added palladium-carbon, and the mixture is reacted at room temperature for one to 12 hours under hydrogen atmosphere, or (b) to the solution is added iron powder and hydrochloric acid, and the mixture is reacted at room temperature for one to 12 hours.
- (ii) The amino group can be converted to an acylated amino group by dissolving the starting compound in an appropriate solvent, e.g. tetrahydrofuran, dimethylsulfoxide, to the solution is added potassium carbonate, pyridine and triethylamine as a base and acid anhydride or acid halide. The mixture is reacted at a room temperature for one to 10 hours under stirring.
- (iii) From an amino compound, a compound having an amino group is converted to alkenyl-amino compound. For example, the starting compound is dissolved in an appropriate solvent, e.g. acetic acid, dimethylformamide, dichloromethane, tetrahydrofuran, dioxane, acetonitrile, to the solution is added diazonizing agent, e.g. sodium nitrite, isoamyl nitrite, to the mixture is added palladium catalyst, e.g. bis(dibenzylideneacetone)palladium and one to excess equivalents of alkenyl derivative, and the mixture is stirred at room temperature to heating (about 80°C) for one to 12 hours.
- (iv) A carbon atom can be introduced to the amino group, for example, to the starting compound in an appropriate solvent, e.g. acetic acid, dimethylformamide, dichloromethane, tetrahydrofuran, dioxane, is added an acrylic acid derivative or oxirane derivative, e.g. epoxide compound. The mixture is

stirred at 0 to 80°C for 6 to 24 hours.

(v) A sulfur atom can be introduced to the amino group in the compound, for example, to the starting compound in an appropriate solvent, e.g. pyridine,
5 dimethylformamide, dichloromethane, tetrahydrofuran, ethylether, dioxane, is added halide of sulfur compound. The mixture is stirred at 0 to 80°C for 6 to 24 hours.

(vi) The substituent, formyl group, can be converted to methyl group by dissolving a starting compound in an appropriate solvent, e.g. tetrahydrofuran, and to the mixture is added an organic borane, derivative, e.g. dimethylsulfide borane, and the mixture is reacted at room temperature to heating under reflux for a several
10 hours, e.g. one to 3 hours.

(vii) From methoxy derivative, actonyloxy derivative can be prepared by dissolving the starting material is dissolved in an appropriate solvent, e.g. dichloromethane, and to the solution is added one to
20 excess equivalents of Lewis acid, e.g. aluminium chloride, and thiol compound or sulfide compound (e.g. dimethylsulfide), and the mixture is reacted at ice-cooling to room temperature for one to 10 hours, and then the obtained hydroxy derivative is dissolved in an
25 appropriate solvent, e.g. dimethylformamide, to the solution is added a base, e.g. sodium hydroxide or potassium carbonate, and an alkyl halide. The mixture is reacted at a room temperature for one to 12 hours.

(viii) A methoxy group can be changed to isopropoxy is dissolving the starting material in an appropriate
30 solvent, e.g. dichloromethane, to the solution is added one to excess equivalents of Lewis acid, e.g. aluminum chloride, and thiol compound or sulfide compound, e.g. dimethylsulfide, and the mixture is reacted at room
35 temperature to ice-cooling for one to 10 hours.

(ix) An aminocarbonyl group can be introduced by

dissolving a starting compound having halogen atom in an appropriate solvent, e.g. dimethoxyethane, to the solution is added arylborric acid derivative, a base, e.g. sodium carbonate, a palladium compound e.g.

5 tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), as a catalyst and the mixture is refluxed 1 to 6 hours.

(x) An alkylthio compound can be converted to an alkylsulfinyl compound or an alkylsulfonyl compound by reacting a starting compound with an oxidizing agent, e.g. metachloroperbenzoic acid, in an appropriate solvent, e.g. dichloromethane, at ice-cooling to heating. With vigorous heating or by treating with an excess amount of oxidizing agent, an alkylsulfonyl compound is obtained.

15 As salts of the compound (I) of this invention obtained thus above, physiologically acceptable acid addition salts are preferable. Examples of such salts include those with an inorganic acid, e.g. hydrochloric acid, hydrobromic acid, nitric acid, sulfuric acid and phosphoric acid, or those with an organic acid, e.g. formic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, fumaric acid, oxalic acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, succinic acid, malic acid, methanesulfonic acid, bezenesulfonic acid, and p-toluenesulfonic acid).

20 Further, when the compound (I) of this invention has an acid group such as -COOH, the compound (I) may form a salt with an inorganic base, e.g. an alkali metal or alkaline earth metal such as sodium, potassium, calcium and magnesium; ammonia, or an organic base, e.g. trimethylamine, triethylamine, pyridine, picolin, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine, dicyclohexylamine and N,N'-dibenzylethylenediamine.

35 The compound (I) or salts thereof of the present invention produced thus above can be isolated and purified by conventional separating means such as recrystallization, distillation and chromatography. In

the case where the compound (I) is produced in the free form, it can be converted to a salt thereof by a per se conventional means or a method analogous thereto. On the contrary, when it is obtained in the form of a
5 salt, it can be converted to its free form or to any other salt.

In the case where the compound (I) or a salt thereof of the present invention is an optically active compound, it can be separated into d-compound and l-
10 compound by means of a conventional optical resolution.

When the compound (X) forms a salt, the salt can be produced by a similar manner as described above.

Since the compounds (I) of this invention or its salt, hereinafter, it is sometimes abbreviated as "the
15 present compound", have a GnRH antagonistic activity and are low in toxicity, and is stably absorbed through oral administration and shows GnRH antagonistic activity over a long time, they can be safely used for the therapy of male hormone or female hormone dependent
20 diseases as well as the therapy of diseases caused by excess secretion of these hormones, in mammals, e.g. human, monkey, cow, horse, dog, cat, rabbit, rat and mouse, suppressing the secretion of gonadotropic hormone by the action of GnRH receptor antagonistic
25 action. More specifically, the present compound are effective as a prophylactic or therapeutic agent for the prevention or treatment of several hormone dependent diseases, for example, a sex hormone dependent cancer, e.g. prostate cancer, cancer of the
30 uterine cervix, breast cancer, pituitary adenoma, benign prostatic hypertrophy, myoma of the uterus, endometriosis, precocious puberty, amenorrhea, premenstrual syndrome, polycystic ovary syndrome and acne vulgaris. And, the present compound are also
35 effective as a fertility controlling agent in both sexes, e.g. pregnancy controlling agents and menstrual

cycle controlling agents. The present compound can be further used as a contraceptive of male or female and, as an ovulation-inducing agent of female. The present compound can be used as an infertility treating agent
5 by using a rebound effect owing to a stoppage of administration thereof. Further, the present compound are useful as modulating estrous cycles in animals in the field of animal husbandry, and as an agent for improving the quality of edible meat or promoting the
10 growth of animals. The present compound are also useful as an agent for promoting spawning in fish. While the present compound can be used singly, they can also effectively be used by administering in combination with a steroidal or non-steroidal
15 antiandrogenic agent. The present compound can be used for the suppressing a passing ascent of testosterone concentration in plasma, the ascent which occurs in administration of GnRH super antagonist such as leuporelin acetate. The present compound can
20 effectively be used by administering in combination with a chemotherapeutic agent for cancer. In treatment of prostate cancer, examples of the chemotherapeutic agent include Ifosfamide, UFT, Adriamycin, Peplomycin, Cisplatin and the like. In treatment of breast cancer,
25 examples of the chemotherapeutic agent include Cyclophosphamide, 5-FU-, UFT, Methotrexate, Adriamycin, Mitomycin C, Mitoxantrone and the like.

When the present compound is employed, in the field of animal husbandry or fisheries, as prophylactic
30 and therapeutic agents of the above-mentioned diseases, it can be administered orally or non-orally in accordance with per se known means. For example, it can be mixed with a pharmaceutically acceptable carrier and administered orally as a solid preparation such as
35 tablet, capsule, granule or powder, or non-orally as intravenous, subcutaneous or intramuscular injection,

or as suppository or sublingually administrable tablet. Further, it can be sublingually, subcutaneously or intramuscularly administered as a prolonged release formulation such as sublingually administrable tablets, or microcapsules. The dosage can vary with, e.g. the degree of affliction, age, sex, body weight and difference of sensitivity of the subject to be treated, the time and intervals of administration, properties, dosage forms and kinds of the medicinal preparation, and kinds of the effective components, and it ranges usually, though not specifically limited to, from about 0.1 to 30 mg, preferably from about 0.1 to 3 mg, more preferably from about 0.1 to 1 mg, relative to 1 kg body weight of mammals, which is administered usually once daily or by 2 to 4 divided dosages. The daily dose when used in the field of animal husbandry or fishery varies with the conditions analogous to those mentioned above, it ranges, relative to 1 kg body weight of the subject animal or fish, from about 0.01 to 5 mg, preferably from about 0.03 to 3 mg, once daily or by 2 to 3 divided dosages.

As the above-mentioned pharmaceutically acceptable carriers, conventional various organic or inorganic carriers are used, and they can be incorporated as excipients, lubricants, binders, disintegrants in solid compositions; and as solvents, solubilisers, suspending agents, isotonizing agents, buffering agents and pain-easing agents in liquid and solid compositions. And, depending on necessity, further additives such as preservatives, anti-oxidants, coloring agents and sweeteners can also be used.

Preferable examples of the above-mentioned excipients include lactose, sugar, D-mannito, starch, crystalline cellulose and more volatile silicon dioxide. Preferable examples of the above-mentioned lubricants include magnesium stearate, calcium

stearate, talc and colloid silica. Preferable examples of the above-mentioned binders include crystalline cellulose, sugar, D-mannitol, dextrin, hydroxypropyl cellulose, hydroxymethyl cellulose and polyvinyl pyrrolidone. Preferable examples of the above-mentioned disintegrants include starch, carboxymethyl cellulose, carboxymethyl cellulose calcium, cross carmelose sodium, cross carmelose sodium and carboxymethyl starch sodium. Preferable examples of the above-mentioned solvents include water for injection, alcohol, propylene glycol, macrogol, sesame oil and corn oil. Preferable examples of the above-mentioned solubilizers include polyethylene glycol, propylene glycol, D-mannitol, benzyl benzoate, ethanol, tris-aminomethane, cholesterol, triethanolamine, sodium carbonate and sodium citrate. Preferable examples of the above-mentioned suspending agents include surfactants such as stearyl triethanolamine, sodium lauryl sulfate, lauryl aminopropionic acid, lecithin, benzalkonium chloride, benzetonium chloride and monostearic glyceryl ester; and hydrophilic polymers such as polyvinyl alcohol, polyvinyl pyrrolidone, sodium carboxymethyl cellulose, methyl cellulose, hydroxymethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose and hydroxypropyl cellulose. Preferable examples of the above-mentioned isotonizing agents include sodium chloride, glycerin and D-mannitol. Preferable examples of the above-mentioned buffering agents include buffer solutions such as phosphate, acetate, carbonate and citrate. Preferable examples of the above-mentioned pain-easing agents include benzyl alcohol. Preferable examples of the above-mentioned preservatives include para-hydroxybenzoic acid esters, chlorobutanol, benzyl alcohol, phenethyl alcohol, dehydroacetic acid and sorbic acid. Preferable examples of the above-mentioned anti-oxidants include sulfite and ascorbic

acid.

To the present compound, are added, for example, a suspending agent, a solubilizer, a stabilizer, an isotonizing agent and a preservative, then the mixture
5 is formulated, in accordance with a per se known method, into an intravenous, subcutaneous or intramuscular injection. These injections can be processed into lyophilized preparations, when necessary, by a per se known method.

10 Examples of the above-mentioned pharmaceutical composition are oral agents (e.g. diluted powders, granules, capsules and tablets), injections, dropping injections, external agents (e.g. transnasal preparations, percutaneous preparations, etc.),
15 ointments (e.g. rectal ointment, vaginal ointment, etc.) and the like.

Such pharmaceutical compositions can be manufactured by a per se known method commonly used in preparing pharmaceutical compositions.

20 The present compound can be made into injections either in a form of an aqueous injection together with dispersing agents [e.g. Tween 80 (Atlas Powder, U.S.A.), HCO 80 (Nikko Chemicals, Japan), polyethylene glycol, carboxymethylcellulose, sodium alginate, etc.],
25 preservatives (e.g. methyl paraben, propyl paraben, benzyl alcohol, etc.), isotonizing agents (e.g. sodium chloride, mannitol, sorbitol, glucose, etc.) and the like or in a form of an oily injection by dissolving, suspending or emulsifying in plant oil (e.g. olive oil,
30 sesame oil, cotton seed oil, corn oil, etc.), propylene glycol and the like.

In preparing a pharmaceutical composition for oral use, the present compound is molded by compressing, for example, with fillers (e.g. lactose, sucrose, starch,
35 etc.), disintegrating agents (e.g. starch, calcium carbonate, etc.), binders (e.g. starch, gum arabic,

carboxymethylcellulose, polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylcellulose, etc.) or lubricants (e.g. talc, magnesium stearate, polyethylene glycol 6000, etc.) and the like. If necessary, the present composition is coated by a per se known method with an object of masking the taste, as an enteric coating or for long-acting sustained release. Examples of coating agent therefore are hydroxypropylmethylcellulose, ethylcellulose, hydroxymethylcellulose, hydroxypropylcellulose, polyoxyethylene glycol, Tween 80, pluronic F 68, cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hydroxymethylcellulose acetate succinate, Eudragit (a copolymer of methacrylic acid with acrylic acid; manufactured by Rohm, Germany), red oxide of iron and the like. Subcoating layers may be provided between the enteric coating and the core according to per se known methods.

In preparing an external composition, the present compound is subjected to a per se known method to give a solid, semisolid or liquid agent for external use. For example, the solid preparation is manufactured as follows. The present compound as it is or after adding/mixing fillers (e.g. glycol, mannitol, starch, microcrystalline cellulose, etc.), thickeners (e.g. natural gums, cellulose derivatives, acrylic acid polymers, etc.) and the like thereto/therewith is made into a powdery composition. With respect to the liquid composition, an oily or aqueous suspension is manufactured by the manner nearly the same as in the case of the injection. In the case of a semisolid composition, the preferred one is an aqueous or oily gel or an ointment. Each of them may be compounded with a pH adjusting agent (e.g. carbonic acid, phosphoric acid, citric acid, hydrochloric acid, sodium hydroxide, etc.), an antiseptic agent (e.g. p-

hydroxybenzoates, chlorobutanol, benzalkonium chloride, etc.) and the like.

In the manufacture of an ointment for example, the present compound can be made into an oily or an aqueous solid, semisolid or liquid ointment. Examples of the oily base material applicable in the above-mentioned composition are glycerides of higher fatty acids [e.g. cacao butter, Witepsols (manufactured by Dynamite-Nobel), etc.], medium fatty acids [e.g. Miglyols (manufactured by Dynamite-Nobel), etc.] and plant oil (e.g. sesame oil, soybean oil, cotton seed oil, etc.) and the like. Examples of the aqueous base material are polyethylene glycols and propylene glycol and those of the base material for aqueous gel are natural gums, cellulose derivatives, vinyl polymers, acrylic acid polymers, etc.

As the compound (X) or its salt has the same activity as the compound (I) or its salt, the compound (X) can be used in the same amount and the same administration method for the same purpose of the compound (I).

By way of the following Reference Examples and Working Examples the present invention will be described more specifically, but they are not intended to limit the scope of this invention thereto.

¹H-NMR spectra were taken with JEOL LAMBDA300 (300MHz) type spectrometer or the Brucker AM 500 (500 MHz) type spectrometer, employing tetramethylsilane as the internal standard. All delta values were expressed in ppm.

The symbols used in the present specification have the following meanings:

s: singlet, d: doublet, t: triplet, dt: double triplet, m: multiplet, br: broad

Reference Example 1

Production of (3-bromo-4-methylphenyl)

aminomethylenemalonic acid diethylester:

To 3-bromo-4-methylaniline (20.0 g, 107.5 mmol) was added ethoxymethylenemalonic acid diethylester (23.2 g, 107.5 mmol), and the mixture was stirred for 2 hours at 120°C. After cooling, the reaction mixture was concentrated to dryness, and recrystallized from ether-n-hexane to give colorless crystals (29.0 g, 76%).

m.p. 66-67°C

10 Reference Example 2

Production of 4-hydroxy-6-methyl-7-bromoquinoline-3-carboxylic acid ethylester:

To Dowthern (50 ml) was added stepwise the compound (5.0 g, 14.04 mmol) obtained in Reference Example 1 under stirring at 250°C. After stirring at the same temperature for 50 minutes, the reaction mixture was cooled. To the mixture was added ether, and the precipitated solid was recovered by filtration and washed again with ether. Thus obtained powder was recrystallized from ethanol to give colorless crystals (2.89 g, 66%).

m.p. more than 250°C.

Reference Example 3

25 Production of 1,4-dihydro-1-(2,6-difluorobenzyl)-6-methyl-7-bromo-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid ethylester:

To a solution of the compound (2.89 g, 9.32 mmol) obtained in Reference Example 2 in dimethylformamide (120 ml) were added potassium carbonate (1.54 g, 11.18 mmol) and potassium iodide (0.773 g, 4.66 mmol), and to the mixture was added dropwise 2,6-difluorobenzyl chloride (1.82 g, 11.18 mmol) under stirring.

The reaction mixture was stirred for 2 hours at 50°C, and concentrated. Thus obtained residue was partitioned between dichloromethane and water. The aqueous layer was extracted with dichloromethane,

extracts were combined, washed with an aqueous sodium chloride solution, dried with MgSO_4 , and the solvent was distilled off under reduced pressure.

Thus obtained residue was purified by silica gel chromatography to give colorless solid, and recrystallized from chloroform-ether to give colorless crystals (3.0 g, 73%).

m.p. 199-200°C

Example 1

Production of 1,4-dihydro-1-(2,6-difluorobenzyl)-6-methyl-7-(4-propionylaminophenyl)-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid ethyl ester:

To a solution of the compound (1.0 g, 2.29 mmol) obtained in Reference Example 3 in dimethoxyethane (50 ml) were added 2M aqueous sodium carbonate solution (5.73 ml, 11.45 mmol), 4-propionylaminophenyl boric acid (0.487 g, 2.52 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.266 g, 0.23 mmol), and the mixture was refluxed under heating for 5 hours. After cooling, the reaction mixture was partitioned between dichloromethane and water. The aqueous layer was extracted between dichloromethane, extracts were combined, washed with an aqueous sodium chloride solution, dried with MgSO_4 , and the solvent was distilled off under reduced pressure.

Thus obtained residue was purified by silica gel chromatography to give colorless solid, and recrystallized from chloroform-ether to give colorless crystals (0.72 g, 62%).

m.p. 263-264°C

Example 2

Production of 6-bromomethyl-1,4-dihydro-1-(2,6-difluorobenzyl)-7-(4-propionylaminophenyl)-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid ethyl ester:

The compound (0.70 g, 1.39 mmol) obtained in Example 1, N-bromosuccinimide (0.26 g, 1.46 mmol) and

α,α' -azobisisobutyronitrile (0.046 g, 0.18 mmol) was added to 1,2-dichloroethane (150 ml). The mixture was refluxed under heating for 5 hours. After cooling, the insolubles were removed off by filtration, and the filtrate was diluted by chloroform.

The organic layer was washed with an aqueous sodium chloride solution, dried with MgSO_4 , and the solvent was distilled off under reduced pressure.

Thus obtained residue was purified by silica gel chromatography to give colorless solid (0.58 g, 72%), and recrystallized from chloroform-ether to give colorless crystals (0.443 g, 55%).

m.p. 251-253°C

Example 3

Production of 6-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1,4-dihydro-1-(2,6-difluorobenzyl)-7-(4-propionylaminophenyl)-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid ethyl ester hydrochloride:

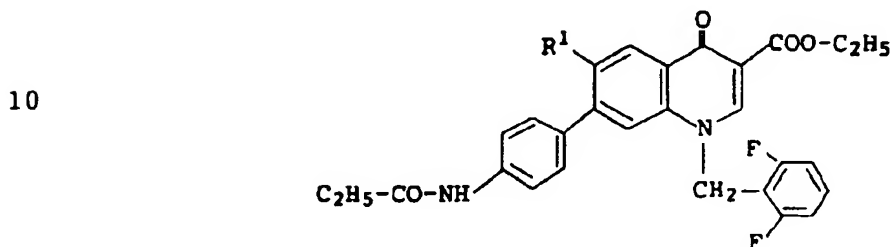
The compound (0.42 g, 0.72 mmol) obtained in Example 2 was dissolved in dimethylformamide (80 ml), and to the solution were added ethyldiisopropylamine (0.112 g, 0.86 mmol) and N-benzyl-N-methylamine (0.105 g, 0.86 mmol). The mixture was stirred for 2.5 hours at room temperature, and concentrated. Thus obtained residue was partitioned between dichloromethane and saturated aqueous sodium bicarbonate. The aqueous layer was extracted with chloroform, extracts and the organic layer were combined, dried with MgSO_4 , and the solvent was distilled off under reduced pressure. Thus obtained residue was purified by silica gel chromatography to give colorless oily product (0.46 g, 100%). To a solution of the oily product (0.20 g) in dichloromethane (20 ml) was added 1N hydrogen chloride in ether (0.04 ml), and the mixture was stirred for 10 minutes at the same temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and thus

obtained residue was recrystallized from ethyl acetate-ethanol to give white crystals of the titled compound as hydrochloride (0.138 g, 66%).

m.p. 165-168° (hydrochloride)

5 The compounds shown in the above Examples are listed in the following Table 1.

Table 1



15

Example No.	R ¹
1	methyl
2	bromomethyl
3	N-benzyl-N-methylaminomethyl

20

Example 4

Using the compound produced in Example 3, lactose (165 mg), cornstarch (25 mg), polyvinyl alcohol (4 mg) and magnesium stearate (1 mg), tablets are prepared by a conventional method.

25

Example 5

The compound produced in Example 3 is dissolved in distilled water for injection to make the whole volume 100 ml. This solution is subjected to sterilized filtration through 0.22 μm membrane filter (manufactured by Sumitomo Electric Industries, Ltd. or Zartolius Inc.), 2 ml each of which is divided into sterilized vials, followed by lyophilization to prepare a lyophilized injectable composition of 100 mg/vial.

30

35 Example 6

(1) Compound produced in Example 3 5 g

	(2) Lactose.crystalline cellulose (granules)	330 g
	(3) D-mannitol	29 g
	(4) Low-substituted hydroxypropyl cellulose	20 g
	(5) Talc	25 g
5	(6) Hydroxypropyl cellulose	50 g
	(7) Aspartame	3 g
	(8) Dipotassium glycyrrhetinate	3 g
	(9) Hydroxypropylmethyl cellulose 2910	30 g
	(10) Titanium oxide	3.5 g
10	(11) Yellow iron sesquioxide	0.5 g
	(12) Light silicic acid anhydride	1 g

In refined water are suspended or dissolved (1), (3), (4), (5), (7) and (8). The nuclear granule of (2) is coated with the suspension or solution to prepare raw fine granules, which are coated with (9)-(11) to prepare coated fine granules, which are mixed with (12), to give 500 g of fine granules containing 1% of the compound produced in Example 3. 500 mg each of thus-prepared fine granules is packed.

Test Example 1

(1) Preparation of ^{125}I -leuprorelin

Ten μl of a $3 \times 10^{-4}\text{M}$ aqueous solution of leuprorelin and 10 μl of 0.01 mg/ml lactoperoxidase in 0.1M HEPES buffer (pH 7.4) were taken into a tube, to which was added 10 μl [37MBq in 0.1M HEPES buffer (pH 7.4)] of an Na^{125}I solution. The mixture was stirred, to which was added 10 μl of 0.001% H_2O_2 , then reaction was allowed to proceed for 20 minutes at room temperature. To the reaction mixture was added 700 μl of a 0.05% TFA solution to stop the reaction. The product was purified by means of reversed phase HPLC. Conditions of HPLC are as follows. ^{125}I -leuprorelin was eluted at a retention time of 26 to 27 minutes. Column : TSK gel ODS-80TMCTR (4.6 mm x 10 cm)

Eluent : Solvent A (0.05% TFA)
Solvent B (40%CH₃CN-0.05% TFA)
0 minute (100% Solvent A) - 3 minutes (100%
Solvent A) - 7 minutes (50% Solvent A + 50%
5 Solvent B) - 40 minutes (100% Solvent B)

Elution temp.: room temperature

Flow rate : 1 ml/min.

(2) Preparation of membrane fraction of CHO (Chinese
Hamster Ovary) cells containing human GnRH receptors
10 CHO cells (10^9) expressing human GnRH receptors
were suspended in a phosphate-buffered saline
supplemented with 5mM EDTA (PBS-EDTA). The suspension
was subjected to centrifugal separation for 5 minutes
at 100xg. To the pellet of cells was added 10 ml of a
15 homogenate buffer for cells (10 mM NaHCO₃, 5 mM EDTA
(ethylenediamine tetraacetate), pH 7.5), which was
homogenated by using a Polytron homogenizer.
Centrifugal separation was conducted for 15 minutes at
400xg. The supernatant was taken into an
20 ultracentrifugal tube, which was subjected to
centrifuge for one hour at 100,000xg to give
precipitate of the membrane fraction. The precipitate
was suspended in 2 ml of the assay buffer (25mM Tris-
HCl, 1mM EDTA , 0.1% BSA (bovine serum albumin), 0.25
25 mM PMSF, 1 µg/ml pepstatin, 20 µg/ml leupeptin, 100
µg/ml phosphoramidon, 0.03% sodium azide, pH 7.5),
which was centrifuged for one hour at 100,000xg. The
membrane fraction recovered as precipitate was again
suspended in 20 ml of the assay buffer, which was
30 distributed to vials and stored at -80°C until used.
(3) Determination of inhibitory rate of ¹²⁵I-leuporelin
binding

Membrane fraction of CHO cells expressing human
GnRH receptors prepared in the above (2) was diluted
35 with an assay buffer to 200 µg/ml and 188 µl each was
distributed into tubes.

2 μ l of 2mM of the compound dissolved in 60% DMSO
and 10 μ l of 38 nM 125 I-leuprorelin were added
simultaneously to the CHO cell membrane fraction
expressing human GnRH receptors. For determining the
5 amount of maximum binding, a solution for reaction
supplemented with 2 μ l of 60% DMSO and 10 μ l of 38 nM
 125 I-leuprorelin was prepared. And, for determining the
amount of non-specific binding, a solution for reaction
supplemented with 2 μ l of 100 μ M leuprorelin dissolved
10 in 60% DMSO and 10 μ l of 38nM 125 I-leuprorelin were also
prepared simultaneously.

The reaction was allowed to proceed at 25°C for 60
minutes. The reaction mixtures were respectively
subjected to filtration under sucking with Whatman
15 glass filter (GF-F) processed with polyethylenimine.
After completing the filtration, radioactivity of the
 125 I-leuprorelin remaining on the filter paper was
measured with a γ -counter.

By calculation of

20
$$\text{PMB} = (\text{TB} - \text{SB}) / (\text{TB} - \text{NSB}) \times 100$$

(TB: maximum binding radioactivity, SB: radioactivity
obtained when a compound was added, NSB: non-specific
binding ratio activity, the binding inhibitory rate
(PMB) (%) of each test compound was determined.

25 Besides, the inhibitory rates were determined by
changing the concentrations of test compounds, and the
concentration of a test compound inhibiting the (TB-
NSB) by 50% i.e. the concentration of PMB=50%, (IC_{50}
value) was calculated by way of Hill plot.

The compound obtained in Examples 3 was subjected to the above measurement methods, and obtained IC₅₀ values shown in the following Table 2.

Table 2

5 ¹²⁵I-leuprorelin binding inhibitory rate

Test compound	IC ₅₀ value (nM)
	human GnRH receptor
Compound of Example 3	50

10

Industrial Applicability

The gonadotropin-releasing hormone antagonistic agent of the present invention is stably absorbed through oral administration and shows GnRH antagonistic activity over a long time. Therefore, the present compound can be used as a prophylactic or therapeutic agent for the prevention or treatment of several hormone dependent diseases, for example, a sex hormone dependent cancer, e.g. prostatic cancer pituitary adenoma), cancer of the uterine cervix, breast cancer, prostatic hypertrophy, myoma of the uterus, endometriosis, precocious puberty, amenorrhea syndrome, polycystic ovary syndrome and acne vulgaris, or as a fertility controlling agent, e.g. a contraceptive agent, infertility treating agent, a menstruation controlling agent. Further, in the field of animal husbandry, the gonadotropin-releasing hormone antagonistic agent of the present invention is effective as an agent of controlling oestrus in animals, improving the quality of edible meat, growth regulation of animals, and also a spawning-accelerating agent in the field of fisheries.

15

20

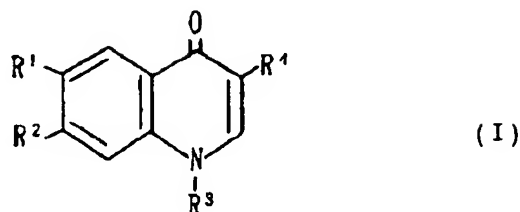
25

30

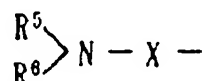
CLAIMS

What we claim is:

1. A compound of the formula:

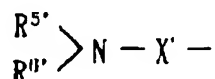


wherein R^1 is a group of the formula:



in which R^5 is an aralkyl group, R^6 is an alkyl group, X is an alkylene group, or an alkyl group which may optionally be substituted by halogen, R^2 is an acylaminoaryl group, R^3 is a halogenoaralkyl group, R^4 is a carboxyl group which may optionally be esterified or amidated, or a salt thereof.

2. A compound according to Claim 1, wherein R^1 is a group of the formula:



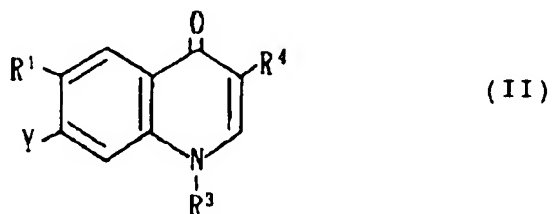
wherein $R^{5'}$ is a C_{7-13} aralkyl group, $R^{6'}$ is a C_{1-6} alkyl group, X' is a C_{1-6} alkylene group, or C_{1-6} alkyl group which may optionally be substituted by halogen, R^2 is a C_{1-6} acyl-amino- C_{6-14} aryl group, R^3 is a halogeno- C_{7-13} aralkyl group, R^4 is a carboxyl group which may optionally be esterified with C_{1-6} alkyl.

3. A compound according to Claim 2, wherein R^1 is N- C_{7-13} aralkyl-N- C_{1-6} alkyl-aminomethyl.

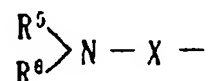
4. A compound according to Claim 1, wherein R^1 is N-benzyl-N-methylaminomethyl, R^2 is propionylaminophenyl, R^3 is difluorobenzyl.

5. 6-(N-benzyl-N-methylaminomethyl)-1,4-dihydro-1-(2,6-difluorobenzyl)-7-(4-propionylaminophenyl)-4-oxoquinoline-3-carboxylic acid ethyl ester.

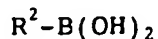
6. A method for producing a compound as defined in Claim 1, which comprises reacting a compound of the formula:



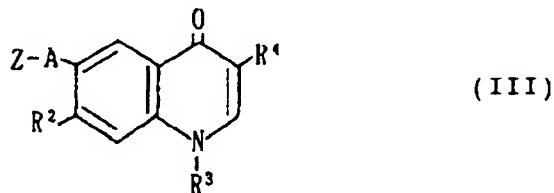
wherein Y is halogen, R^1 is a group of the formula



wherein R^5 is an aralkyl group, R^6 is an alkyl group, X is an alkylene group, R^3 is a halogenoaralkyl group, R^4 is a carboxyl group which may optionally be esterified or amidated, with an aryl boronic acid derivative of the formula:

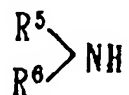


wherein R^2 is an acylaminoaryl group, or reacting a compound of the formula:



wherein Z is a leaving group, A is an alkylene group,
and the other groups have the same meaning as defined
above,

with a compound of the formula:



wherein R⁵ and R⁶ have the same meaning as defined
above.

7. A pharmaceutical composition, which comprises a
compound as defined in Claim 1 and a carrier, excipient
or diluent therefor.

8. A pharmaceutical composition according to Claim 7,
which is for antagonizing gonadotropin-releasing
hormone activity.

9. A pharmaceutical composition according to Claim 8,
which is a composition for treating or preventing a sex
hormone dependent disease.

10. A method for treating a mammla suffering from a
gonadotropin-releasing hormone derived disorder, which
comprises administering an effective amount of a
compound as defined in Claim 1 to the mammal.

11. Use of a compound as defined in Claim 1 for
producing a pharmaceutical composition for antagonizing
gonadotropin-releasing hormone activity in a mammal
suffering from a sex hormone dependent disease.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/JP 96/03019

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07D215/56 A61K31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	No relevant documents disclosed -----	

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 January 1997

Date of mailing of the international search report

31.01.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H